

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Marburg

Direktor: Prof. Dr. G. A. Martini

KLINIK UND THERAPIE DER AKUTEN LEUKÄMIE
AN DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MARBURG
VON 1963 - 1973

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Hans-Achim Herting
aus Hannover

Marburg 1975

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Marburg

Direktor: Prof. Dr. G. A. Martini

KLINIK UND THERAPIE DER AKUTEN LEUKÄMIE
AN DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MARBURG
VON 1963 - 1973

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Hans-Achim Herting

aus Hannover

Marburg 1975



Angenommen von dem Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 19. Dezember 1975
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. K. Havemann

Correferent: Prof. Dr. C.-P. Sodomann

Inhaltsübersicht

	Seite
<u>1 Einleitung:</u>	5
1.1 <u>Einführung in die akuten Hämoblastosen:</u>	5
1.1.1 Definition:	5
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese:	5
1.1.3 Einteilung:	6
1.1.4 Klinik:	7
1.1.5 Diagnostik:	8
1.1.6 Therapie:	9
1.1.7 Prognose:	17
1.2 <u>Fragestellung und Ziele der Arbeit:</u>	18
<u>2 Material und Methodik:</u>	19
2.1 <u>Patientengut:</u>	19
2.2 <u>Krankengeschichten:</u>	19
2.3 <u>Morphologische Präparate:</u>	19
2.4 <u>Datenübernahme aus den Krankengeschichten:</u>	21
2.4.1 Entwurf eines Formblattes:	21
2.4.2 Datenübernahme:	22
2.5 <u>Erhebung morphologischer und zytochemischer Befunde:</u>	22
2.5.1 Morphologische und zytochemische Kriterien:	22
2.5.1.1 Morphologie:	22
2.5.1.2 Zytochemie:	24
2.5.2 Beurteilung der Präparate:	24
2.6 <u>Kriterien der Remissionen:</u>	24
2.7 <u>Statistische Berechnungen und Vergleiche:</u>	25
2.7.1 Abgrenzung von Kollektiven:	25
2.7.2 Statistische Berechnungen:	28

<u>3 Ergebnisse:</u>	29
3.1 <u>Diagnosen:</u>	29
3.2 <u>Inzidenz, Alters- und Geschlechtsverteilung:</u>	29
3.2.1 Inzidenz:	29
3.2.2 Altersverteilung:	30
3.2.3 Geschlechtsverteilung:	31
3.3 <u>Anamnesen:</u>	31
3.3.1 Familienanamnese:	31
3.3.2 Eigene Anamnese:	32
3.3.3 Jetzige Anamnese:	33
3.4 <u>Symptome bei der Aufnahme:</u>	34
3.4.1 Subjektive Symptome:	34
3.4.2 Objektive Symptome:	34
3.5 <u>Klinische Befunde:</u>	36
3.5.1 Leber, Milz, Lymphknoten, hämorrhagische Diathese:	36
3.5.2 Knochen:	37
3.5.3 Sonstige Befunde:	37
3.6 <u>Laborbefunde:</u>	37
3.6.1 Peripheres Blutbild:	38
3.6.2 Blutkörper senkungsgeschwindigkeit:	42
3.6.3 Blutchemie:	42
3.6.4 Urin und Stuhl:	44
3.6.5 Hämostaseologie:	45
3.7 <u>Sonstige Untersuchungen:</u>	45
3.8 <u>Remissionsraten und -dauer bei den unterschied- lichen Formen akuter Leukämien:</u>	46
3.9 <u>Überlebenszeiten bei den unterschiedlichen For- men akuter Leukämien:</u>	47
3.10 <u>Therapie, therapieabhängige Remissionsraten und Überlebenszeiten:</u>	48
3.11 <u>Verlauf und Tod:</u>	54
3.12 <u>Sektionsbefunde:</u>	55

	Seite
<u>4 Diskussion:</u>	48
<u>5 Zusammenfassung:</u>	74
<u>6 Patientenverzeichnis:</u>	76
<u>7 Literaturverzeichnis:</u>	100

1 Einleitung:

1.1 Einführung in die akuten Hämoblastosen:

1.1.1 Definition:

Leukämien sind maligne Erkrankungen, die eine quantitative und qualitative Veränderung der weißen Blutzellen bewirken. Der leukämischen Zellentartung liegt eine autonome Reifungs- und Proliferationsstörung zugrunde, d.h. die entarteten Zellen unterliegen nur noch in sehr begrenztem Maße den normalen Mechanismen der Zellregulation.

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese:

Die Ätiologie der Leukämien konnte bis jetzt noch nicht geklärt werden. Es ist aber durch Studien in den letzten Jahren gezeigt worden, daß für die Entstehung einer Leukämie genetische Faktoren, die Einwirkung von ionisierenden Strahlen, chemische Substanzen und neuerdings auch Viren als Ursache möglicherweise in Frage kommen.

Was genetische Faktoren anbelangt, so konnte bis heute eine familiäre Häufung der Erkrankung nicht eindeutig festgestellt werden (LAW, 1962). Bei Zwillingen hingegen konnte gezeigt werden, daß das konkordante Vorkommen einer Leukämie bei eineiigen Zwillingen häufiger ist als es durch Zufall zu erwarten wäre (MACMAHON, 1964). Auch das gehäufte Vorkommen einer Leukämie bei Downs-Syndrom (G-21-Trisomie, Mongolismus) spricht für eine genetische Komponente (WALD, 1961).

Nach den Studien über die Wirkung von ionisierenden Strahlen stieg nach den Atombombenexplosionen von Hiroshima und Nakasaki die Rate der Erkrankungen an Leukämie 18-24 Monate später rapide an (BRILL, 1962). Auch bei Röntgenologen ist ein gehäuftes Auftreten der Krankheit festgestellt worden (MARCH, 1950). Neben externen radioaktiven oder Röntgenstrahlenquellen kommen hier noch inkorporierte Isotopen als Quelle der energiereichen Strah-

len in Frage; hierzu zählen aus der Umwelt aufgenommene (Nahrung, Wasser, etc.) wie auch iatrogen applizierte Substanzen (z.B. Radiophosphor, wie er in der Behandlung der Polycythaemia vera verwandt wird).

Die Exposition gegenüber Benzol soll auch zu einer erhöhten Morbidität an Leukämien führen (VIGLIANI, 1964). Von zahlreichen anderen Substanzen ist eine cancerogene und/oder Leukämie-induzierende Wirkung beschrieben worden; das trifft auch in besonderem Maße für einige cyto-statische Medikamente zu, wie z.B. für Myleran^R und andere Substanzen.

Was die Virusgenese betrifft, so ist es bis jetzt nicht eindeutig gelungen, einen menschen-pathogenen virusähnlichen Erreger nachzuweisen (DMOSCHOWSKI, 1957). Dagegen konnte in Tierexperimenten eindeutig ein Virus nachgewiesen werden, das bei Übertragung mit leukämischen Gewebe zu einer erhöhten Leukämierate führt (GROSS, 1966). Bei bestimmten Tierspezies ist eine Virusgenese der Leukämie gesichert, so bei einer bestimmten murinen Leukämie (GROSS, 1966). Bei einer anderen Tierart (Hühner) konnte sogar der Übertragungsmodus für eine virusbedingte Leukämie nachgewiesen werden: Hierbei fand man eine vertikale Übertragung des Virus, d.h. eine Mutter-Kind-Übertragung des die Leukämie auslösenden Agens (GROSS, 1966). Bei Kindern von Müttern, die in der Schwangerschaft an Leukämie erkrankten, konnte trotz der Möglichkeit des Übertritts von leukämischen Zellen durch die Plazenta keine Leukämie des Kindes beobachtet werden (HAYHOE, 1960).

1.1.3 Einteilung:

Grundsätzlich kann man die Hämoblastosen in chronische und akute Hämoblastosen unterteilen, wobei im Rahmen dieser Arbeit nur auf die akuten Leukämien eingegangen werden soll. Die Einteilung der akuten Leukämien erfolgt nach morphologischen Kriterien. Die einzelnen Formen werden nach den Zellsystemen benannt, von denen sie sich ableiten:

Nach den Gesichtspunkten von Romanowsky lassen sich lymphoblastische und myelogene Leukämien voneinander abgrenzen, wobei letztere in eine myeloblastische, promyelozytäre und myelomonozytäre Form unterteilt werden können. Dazu kommen die akuten Erythraemien und die Erythroleukosen. Sie werden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Moderne Untersuchungsmethoden wie die Zytochemie haben zu einer besseren und vollständigeren Zuordnung individueller Leukämiefälle beigetragen. Trotzdem ist es bis jetzt nicht gelungen, so sichere Kriterien aufzustellen, daß alle Leukämien endgültig eingeordnet werden können. Die Morphologie und die Zytochemie ist so vielschichtig, daß in bestimmten Fällen keine sicheren Aussagen gemacht werden können (siehe auch 2.5.1.1) .

1.1.4 Klinik:

Die Krankheit beginnt meistens plötzlich und zeigt dann schnell ein sehr schweres Krankheitsbild. Die Mehrzahl der Symptome leitet sich von der Verminderung normal funktionsfähiger Leukozyten und der Markverdrängung von Erythro- und Thrombopoese durch die leukämischen Zellen ab. Neben Fieber (70%) (GROSS, 1968), Lymphknotenschwellung (7-43%) (BEGEMANN, 1970, HENNEKEUSER, 1970) und Infektionen zeigt sich oft eine erhöhte Blutungsneigung (95%) mit petechialen Blutungen in Haut und Schleimhäute sowie Schleimhautulcerationen. Knochenbefunde werden beim Erwachsenen selten gefunden (PÖTTGEN, 1972), während Gelenkbeschwerden auftreten können. Im Nervensystem kann es durch Infiltrationen von leukämischen Zellen zu einer Meningio-sis leucaemica kommen. Ein hervortretendes Symptom ist in den meisten Fällen die Anämie mit Blässe, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Tachykardie etc. Eine Hepatosplenomegalie (um 50%) kann auftreten, wobei eine Vergrößerung der Leber häufiger ist (BEGEMANN, 1970).

Die Leukozytenwerte (pro mm³) sind nicht einheitlich: In 22,8% der Fälle liegen sie unter 5.000, in 13,8% im

Normbereich (5.000-10.000), in 22,7% zwischen 10.000 und 25.000, über 25.000 Leukozyten finden sich in 38,3%, wobei 16,1% auf Werte über 100.000 erhöht sind (WINTROBE, 1967). Im Differenzialblutbild finden sich neben einigen ausgereiften Leukozyten in der Mehrzahl abnorme Zellen, die den Blasten der akuten Leukämie entsprechen. Das Fehlen der Zwischenstufen der Granulo- oder Lymphopoese bezeichnet man als Hiatus leukaemicus. Daneben findet sich in der Mehrzahl der Fälle eine Anämie mit erniedrigten Werten für das Hämoglobin, die Erythrozytenzahl und den Hämatokrit sowie eine Thrombopenie. Das Sternalmark zeigt im allgemeinen eine Hyperplasie (hohe Zelldichte) und ein uniformes Zellbild durch mehr oder weniger dichte Infiltrationen mit leukämischen Zellen. Dabei sind Zellen der normalen Blutbildung zurückgedrängt: Die Zahl der Megakaryozyten ist in der Übersicht deutlich vermindert, die Erythropoese tritt anteilmäßig hinter die Granulopoese in den Hintergrund; allerdings sind auch die Zellen der normalen Granulopoese typischerweise hochgradig vermindert.

1.1.5 Diagnostik:

Die Diagnostik der akuten Leukämien erfolgt einmal nach den klinischen Symptomen in Zusammenhang mit der typischen kurzen Anamnese, dann durch das Blutbild einschließlich der Thrombozytenzahl und vor allem durch das Differenzialblutbild und Sternalmarkspunktat, die nach morphologischen Kriterien und später zytochemisch beurteilt werden.

1.1.6 Therapie:

Bei der Behandlung der akuten Leukämien muß man eine symptomatische und eine kausale Therapie unterscheiden. Während der Wert der symptomatischen Therapie auf dem heutigen Stand mit Ausnahme weniger Maßnahmen gut einzuschätzen und abzugrenzen ist, finden sich in der Literatur hinsichtlich der kausalen Therapie immer wie-

der neue Kombinationen von Zytostatika und unterschiedliche Erfolgsberichte.

Die symptomatische Therapie besteht in der Beseitigung oder Milderung der Folgen von Leukozytenmangel und -funktionsunfähigkeit sowie von Anämie und Thrombopenie: Da die Patienten auf Grund der zahlen- und funktionsmäßig veränderten Leukozyten (und sekundär zusätzlich durch die zytostatische Therapie) zu einer erhöhten Infektanfälligkeit neigen oder schon mit manifesten Infektionen zur Behandlung kommen, ist eine antibiotische Therapie erforderlich: Sie wird bei bereits bestehender Infektion (Fieber, Sepsis, Schleimhaut- und Hautinfektionen etc.) in jedem Fall durchgeführt werden, und zwar so gezielt wie möglich oder bei unbekannten Erregern mit einem möglichst breiten antibiotischen Spektrum (z.B. Kombination von sog. Breitbandantibiotika) (BOGGS, 1960, RAAB, 1960, FREI, 1965). Ob eine antibiotische Prophylaxe getrieben werden sollte, ist noch strittig; die Mehrzahl der Veröffentlichungen der letzten Jahre enthält vorwiegend Argumente für eine weitgehende Erfassung möglichst aller den Patienten besiedelnden Keime und einer eventuellen späteren, dann gezielten antibiotischen Therapie (KREPLER, 1972). Pilzinfektionen, die primär und häufiger noch sekundär als Komplikation der antibiotischen und zytostatischen Therapie auftreten können (BODEY, 1966), sind durch Fungostatika (Pyoktanin-Pinselungen der Mundhöhle, Moronal^R) oft zu vermeiden, und z.T. durch solche Medikamente (einschließlich neuerer auch intravenös applizierbarer) zu behandeln. Während des Stadiums der abgeschwächten Abwehr kann durch eine Unterbringung der Patienten in sterilen Pflegeeinheiten die Infektionsgefahr herabgesetzt werden: Unterschiedliche Systeme bieten sich hier an, einschließlich des sog. "life island" (BODEY, 1968/69, MATHE, 1967/68). Neuerdings werden auch Granulozytentransfusionen (Problem der

Histokompatibilität) gegeben und Knochenmarkstransplantationen sowie Transfusionen angereicherter Stammzellsuspensionen (Probleme wie Spenderwahl, Histokompatibilität und "graft-versus-host"-Reaktionen) erprobt (Übersicht van. ROOD, 1974).

Die Anämiefolgen können durch Transfusionen von Vollblutkonserven oder Erythrozytenkonzentraten gebessert werden.

Die Blutungsneigung kann korpuskulär (Thrombopenie) und z.T. auch humoral bedingt sein: Wegen der Blutungsneigung durch Thrombopenie sind Frischblut- oder Thrombozytentransfusionen in ausreichender Menge während der Behandlungsphase zu geben. In bestimmten Fällen kann auch die Substitution von Gerinnungsfaktoren (Faktor XIII, Fibrinogen, etc.) die Blutungsneigung mildern. Selten entwickelt sich bei akuten Leukämien eine Verbrauchskoagulopathie. Nach ihrer Sicherstellung kann durch Gabe von Heparin zusammen mit der Substitution von Gerinnungsfaktoren eine Besserung versucht werden. (BAKER, 1964).

Bei der kausalen Therapie lassen sich remissioninduzierende, remissionreinduzierende und remissionserhaltende (bzw. -verlängernde) Maßnahmen unterscheiden, wobei für die akuten Leukämien davon ausgegangen wird, daß die Verlängerung der Überlebensdauer mit den Remissions- und Re-Re-missionraten und der Remissionsdauer korreliert. (WILLIAMS, 1972). Chemotherapeutika mit überwiegend remissioninduzierender Wirkung sind u.a. Vincristin, Dauno- oder Rubidomycin, Cytosin-Arabinosid und die Corticosteroide. Andere wie 6-Mercaptopurin (Puri-Nethol^R), Methotrexat und Cyclophosphamid (Endoxan^R) werden vor allem zur Remissionserhaltung eingesetzt (HENDERSEN, 1969). Die Wirkung dieser Stoffe ist sehr vielschichtig und soll hier nur kurz erläutert werden: Sie besteht einmal im Angriff in den Stoffwechsel durch Antimetabolite, wie z.B. des Purinstoffwechsels (6-Mercaptopurin und 6-Thioguanin)

(ELION, 1965) oder des Pyrimidinstoffwechsels (Cytosin-Arabinosid) (CREASEY, 1968). Durch die kompetitive Hemmung von Dihydrofolsäure-Reduktase wirkt das Methotrexat, so daß eine biologisch aktive Form der Folsäure nicht gebildet werden kann (BERTINO, 1963). Stoffe, wie z.B. das Cyclophosphamid (Endoxan^R) haben eine alkylisierende Wirkung, d.h. sie übertragen Alkylreste auf Nucleinsäuren und beeinträchtigen so die Funktion der Zellen. Alle diese Stoffe sind auch Mitosegifte, die in unterschiedliche Stadien des Zellcyclus eingreifen können (Abb. 1). Dort hemmen sie die DNA-Synthese. Es gibt daneben antibiotische Substanzen wie Daunomycin, die auch die Synthese von DNA und RNA (KIM, 1968) hemmen. Die Steroide, wie z.B. Prednison und Prednisolon, wirken einmal durch Lymphozyto- und Lymphoblastolysis (DOUGHERTY, 1945, LEIKIN, 1968), dann durch Hemmung des Zellcyclus (CLINE, 1968) und schließlich durch Hemmung der DNA- und RNA-

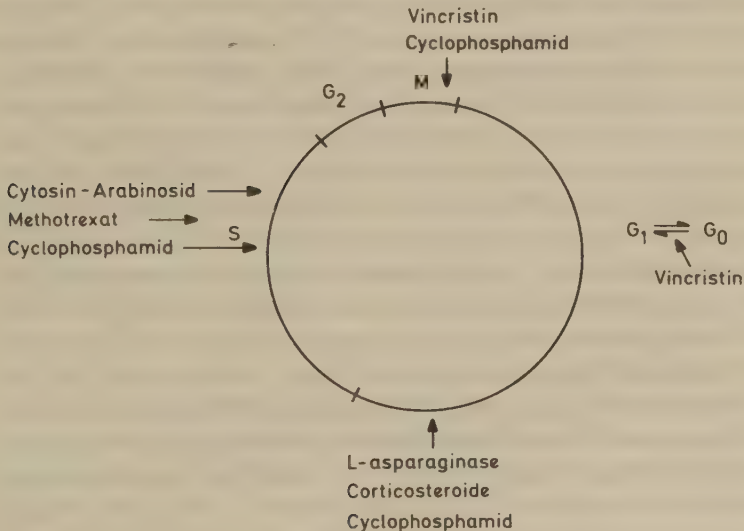


Abb.1 Wirkung der Zytostatika auf den Mitosecyclus
(nach Lampkin, 1972)

Synthese (KUMMER, 1968). Des weiteren sind zu den zyto-statisch wirkenden Substanzen die Alkaloide, wie Vincristin, zu rechnen. Vincristin wirkt einmal durch seine Hemmung auf die Metaphase des Zellcyclus, in dem es die Ausrichtung der Spindeln hemmt (MALAWISTA, 1968), andererseits direkt auf die DNA- und RNA-Synthese (CREASEY, 1964). Auch die Gabe eines bestimmten Enzyms kann ein Wachstum von Zellen gehindert werden: Behandlung mit L-Asparaginase führt zu einer Verarmung der essentiellen Aminosäure Asparagin in der neoplastischen Zelle und in ihrer Umgebung und erreicht so eine Hemmung des Wachstums (BROOME, 1968).

Während sich bei der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindes bestimmte Behandlungsschemata weitgehend durchgesetzt haben, die Knochenmarksremissionen bis zu 100% (MATHE, 1967) erzielen, ist die Behandlung bei Erwachsenen wesentlich schwieriger: Hier gibt es keine so eindeutigen Erfolgsberichte einzelner Therapieschemata für die verschiedenen Leukämietypen. Die Remissionraten sind noch nicht befriedigend hoch. Auch fehlt vielfach noch eine feste Zuordnung bestimmter Schemata zu bestimmten Leukämieformen. Die Zahl konkurrierender Kombinationsschemata ist groß. So kommt es, daß immer wieder andere Substanzen in die Therapie eingeführt werden. Auch versucht man die Dosierung zu variieren, um den Erfolg zu verbessern. Mit der Dosiserhöhung stieg zwar oft der Effekt (Remissionsrate etc.) an, aber die Nebenwirkung (wie z.B. Infektanfälligkeit, Blutungsneigung, Cushing-Syndrom, Ulcus, Mycosen, Osteoporose) nehmen ebenfalls zu, so daß eine Dosis nicht beliebig erhöht werden kann.

Gelegentlich ist auch der Applikationsweg der Zytostatika von Bedeutung: Bei einigen Chemotherapeutika ist die Aufnahme, Verteilung und Verbleibdauer im Körper noch nicht genau bekannt, andere Substanzen haben eine sehr kurze Halbwertszeit, und bei wieder anderen ist die intesti-

nale Resorption unzureichend oder inkonstant. So werden die meisten Zytostatika parenteral gegeben. Die Cortikosteroide können sowohl parenteral als auch oral gegeben werden. Ein ganz anderer Applikationsweg wird bei der leukämischen Infiltration der Meningen (Meningiosis leucaemica) oder zu ihrer Vermeidung eingeschlagen; da die Durchdringung der Blut-Liquor-Schranke für die einzelnen Substanzen sehr unterschiedlich ist, wird diese intrathekal appliziert. Besonders bewährt hat sich hier die Gabe von Methotrexat (MURPHY, 1959, HYMEN, 1965).

Während früher versucht wurde, eine Remission durch die Gabe eines Zytostatikums zu erreichen, hat sich auf Grund der besseren Erfolge heute eine Kombination von verschiedenen Therapeutika durchgesetzt.

SKIPPER (1964, 1968) hat in Tierexperimenten die Potenz einzelner Zytostatika und von Zytostatikakombinationen hinsichtlich der Verminderung der Zahl von Leukämiezellen bestimmt. Dabei ergab sich, daß eine Verminderung der Zahl leukämischer Zellen von 10^{11} auf 10^3 - 10^4 zu einer Normalisierung des peripheren Blutbildes und des Markbefundes führte, was einer Remission entspricht. In Untersuchungen bei Mäusen war diese Reduktion von Leukämiezellen mit Kombinationen mehrerer Zytostatika wesentlich besser zu erreichen; es ist ein additiver Effekt zu beobachten. Eine weitergehende Leukämiezellzahl-Vermindering unter 10^3 - 10^4 würde einer remissionserhaltenden Maßnahme entsprechen.

Die Zytostatika können stoßweise oder aber zyklisch gegeben werden, gelegentlich auch als Dauertropfinfusion. Bei der zyklischen Therapie spielt es neben der Art des verwendeten Chemotherapeutikums auch eine Rolle, wann die Stoffe appliziert werden; so unterscheiden sich die Therapieschemata "VAMP" und "POMP" (beide enthalten Vincristin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat und Prednison) (FREIREICH, 1964), neben einer verschieden hohen

Dosierung in der Gabe der Zytostatika an unterschiedlichen Tagen im Zyklus.

Von der remissionsinduzierenden Therapie sind remissionsfestigende und remissionserhaltende Behandlungen abzugrenzen (CLARKSON, 1972): Mit verschiedenen Chemotherapeutika (Clarkson z.B. Cytosin-Arabinosid und Thioguanin) wird eine Remission eingeleitet, dann werden - bei erzielter Remission - über mehrere Zyklen die Zytostatika weitergegeben, um so diese Remission zu festigen, bevor dann eine Umstellung auf die remissionserhaltende Therapie erfolgt. Zur Remissionserhaltung wird hauptsächlich 6-Mercaptopurin gegeben, aber auch Prednison und Methotrexat.

Die ersten kombinierten Therapieschemata waren die Verbindung von Prednison mit Methotrexat bzw. 6-Mercaptopurin, und das schon erwähnte "POMP"-Schema. Bei der "Vielfachkombination" werden die gleichen Zytostatika täglich nebeneinander appliziert, während Vincristin einmal wöchentlich gegeben wird.

In der Med. Univ.-Klinik, Marburg, wurde in den letzten Jahren hauptsächlich ein Schema angewandt, das sich an ein von (MATHE, 1967) beschriebenes Therapieschema zur Behandlung der akuten Erwachsenenleukämie anlehnt. Es wurde an einem Tag der Woche Vincristin (1,5 mg) gegeben und dann am übernächsten und am dritten Tag je 40 mg Daunomycin bei einer Dauermedikation von Steroiden. Wurde nach mehreren Zyklen (4-5) keine Remission erzielt, so gab man dann Cytosin-Arabinosid (120 mg) mit 6-Mercaptopurin (100 mg) oder Thioguanin (50-100 mg). Es wurde mit Prednison (100 mg) kombiniert (siehe auch 3.10).

Neben der Chemotherapie gibt es noch eine Reihe anderer Methoden der Behandlung, die fast immer mit der Chemotherapie kombiniert angewandt werden: Die Röntgenbestrahlung, vor allem des Schädels, erste Versuche ei-

ner Immunotherapie und Versuche einer Therapie mit Interferon bzw. Interferon-induzierende Substanzen:

Die Bestrahlung des Schädels erfolgt bei einer leukämischen Infiltration der Meningen oder zu ihrer Vermeidung. Auch eine extrakorporale Blutbestrahlung kann durchgeführt werden, die aber nur die Zellen des peripheren Blutes schädigt und auf die Herde des Knochenmarkes nur einen geringen Einfluß hat (LAJTHA, 1962, SCHIFFER, 1968); die extrakorporale Blutbestrahlung wird heute vorwiegend bei chronischen Leukämieformen angewandt.

Bei Tiertumoren und auch bei einigen menschlichen Tumoren einschließlich akuter Leukämien konnten an der Tumorzelloberfläche tumorspezifische Antigene (TSA) nachgewiesen werden (HELLSTRÖM, 1969). Diese Antigene können im Wirtsorganismus unter bestimmten Bedingungen eine Immunantwort hervorrufen. Verantwortlich für die Immunreaktion sind einmal die T-Lymphozyten, die eine zelluläre Immunreaktion auslösen, sowie die B-Lymphozyten, die für die humorale Reaktion verantwortlich sind.

Im folgenden sollen einige Ansatzpunkte für eine immunotherapeutische Beeinflussung von Tumoren aufgeführt werden. Es sei jedoch vorausgeschickt, daß die bisherigen Ergebnisse einer solchen Behandlung sich noch im experimentellen Stadium befinden und daß die bisherigen Erfolge gering sind.

Eine passive Immunotherapie würde die Gabe von zytotoxischen Antikörper gegen Tumorantigene bedeuten. Über eindeutige Erfolge wurde bisher nur bei der Maus berichtet, während alle Versuche einer Anwendung beim Menschen keinen Effekt zeigten. Motta (1971) setzte zur passiven Immunotherapie Serum tumorzellimmunisierter Tiere ein. Die adoptive Immunotherapie sieht einmal eine in vitro-Inkubation von normalen Lymphozyten und Tumorzellen vor. Dabei kommt es zu einer Immunisierung der Lymphozyten.

(MATHE, 1970). Reaktionen dieser Lymphozyten gegen das TSA und gleichzeitig gegen die normalen Antigene der Tumorzellen werden als "unspezifische" Reaktion bezeichnet, richtet sich die Reaktion allein gegen das TSA, so handelt es sich um eine "spezifische" Reaktion (MATHE, 1973). Aber auch die Gabe von Transfer-Faktor (TF) eines Polypeptid-Nukleinsäure-Gemisches (Mol-Gew. um 5.000), mit der die Reaktionsfähigkeit der Lymphozyten umgestimmt werden kann, ist hier zu erwähnen.

Als dritte Möglichkeit gibt es die aktive Immunotherapie, bei der der eigene Immunapparat stimuliert wird. Dieses kann entweder spezifisch durch die Gabe von TSA erfolgen oder unspezifisch mit einem "Adjuvans". Heute schon wird diese letzte Methode mit der BCG-Impfung bei der Behandlung der akuten Leukämien eingesetzt (CROWTHER, 1973, MATHE, 1969, GUTTERMAN, 1974), wobei alle immunotheapeutischen Versuche während einer durch Chemotherapie erzielten Vollremission durchgeführt wurden. Daneben kommt auch der kombinierte Einsatz von TSA und "Adjuvans" in Frage.

Bei einer Virusinfektion werden von der Wirtszelle zur Abwehr gegen die Viren Interferon gebildet. Es handelt sich dabei um ein niedermolekulares Protein, das die interzelluläre Vermehrung der Viren auf noch unbekanntem Wege verhindert. Mit synthetischen Polynukleotiden - wie die Polyinosin-cytidyl-Säure (Poly-IC) - ist es gelungen, im Körper die Bildung von Interferon zu stimulieren. Wie oben gezeigt wurde, wird bei der akuten Leukämie eine Virusgenese diskutiert: Deshalb hat man beide Stoffe, das Interferon selbst bzw. Poly-IC, bei der Therapie der akuten Leukämie versuchsweise sowohl zur Remissionsinduktion als auch zur Verlängerung der Remissionszeiten eingesetzt (MATHE, 1970, SODOMANN, 1972).

1.1.7 Prognose:

Die Prognose der akuten Leukämien muß auch heute noch als infaust angesehen werden. Durch die neuen Therapie-schemata einer kombinierten Zytostatikatherapie ist es aber gelungen, die Überlebenszeit, Remissionsrate und -dauer zu erhöhen.

Während die durchschnittliche Überlebenszeit der akuten Erwachsenenleukämie von 1937-1953 ungefähr 2 Monate (TILVEY, 1954) betrug, ist sie in der Folgezeit - 1953-1964 auf 4 Monate (DAMESHEK, 1966) - auf 6-11 Monate (HENDERSON, 1969) verlängert worden (Zusammenstellung HAVEMANN, 1970).

Die Remissionsrate betrug bei der Behandlung mit einer Monotherapie mit Prednison 15% (BMRC, 1966) mit 6-Mercaptopurin 4-10% (ELLISON, 1959, FREI, 1961) und mit Methotrexat 3-16% (FREI, 1961, VOGLER, 1967). Die Kombination von Prednison und 6-Mercaptopurin erbrachte eine Remissionsrate von 4% (THOMPSON, 1965), die von 6-Mercaptopurin und Methotrexat eine 8% (FREI, 1961). Bei dem "POMP"-Schema ergaben sich Raten von 22-45% (THOMPSON, 1965, HENDERSON, 1967, 1968). Andere Autoren geben für dieses Schema 60% an (MCCREDIE, 1972). Für die Berechnung der Remissionsrate werden im allgemeinen alle Patienten herangezogen, einschließlich der, die bereits während der ersten Wochen vor dem eigentlichen Wirksamwerden der Behandlung verstorben sind.

Einige Autoren haben bei der Therapie mit Cytosin-Arabinosid - kombiniert mit Thioguanin (CLARKSON, 1972), Daunomycin (CROWTHER, 1973) bzw. Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison (FREIREICH, 1970) - die Remissionsrate in der Weise errechnet, indem nur die Patienten berücksichtigt wurden, die nicht während der ersten 4-6 Wochen verstarben. Sie gingen dabei von der Annahme aus, daß die Zytostatikatherapie erst nach einiger Zeit eine Wirkung zeigen kann. Während die Remissions-

rate unter Berücksichtigung aller Patienten zwischen 50 und 65% lag, war die Gruppe, die 4-6 Wochen mindestens überlebt hatte, auf eine Remissionsrate von 71-87% gestiegen.

Bei der Beurteilung der Remissionsrate der verschiedenen Leukämieformen wurde nachgewiesen, daß die Überlebenszeit von Patienten mit unreifzelligen Leukämien kürzer ist als die der reifzelligen Formen (HAYHOE, 1960, BERNARD, 1964). Weiterhin haben die Patienten mit einer myeloblastischen Leukämie eine kürzere Lebenserwartung als die mit einer lymphoblastischen Leukämie (HENDERSON, 1969).

Die Todesursache von Patienten mit akuter Leukämie steht im engen Zusammenhang mit der Verminderung funktionsfähiger Granulozyten und der Thrombopenie, weniger häufig mit der im allgemeinen besser substituierbaren Anämie: Neben den am häufigsten vorkommenden interkurrenten Infekten stehen die Blutungen, die in einem Drittel bis der Hälfte der Fälle (BEGEMANN, 1970) intrakranial erfolgen, an erster Stelle der Todesursachen.

1.2 Fragestellung und Ziele der Arbeit:

In den letzten Jahren sind schon einige Veröffentlichungen über akute Leukämien aus der Med. Univ.-Klinik Marburg erschienen. Eine Zusammenstellung über die Ergebnisse der Leukämiediagnostik und -therapie dieser Klinik fehlt jedoch für die letzten 10 Jahre. Ziel dieser Arbeit war es, die akuten Leukämien aus den Jahren 1963-1973 zu erfassen und die Befunde zusammenzustellen. Außerdem war es in diesem Rahmen notwendig, daß eine erneute morphologische Durchsicht der Präparate besonders hinsichtlich der Einteilung der Leukämien erfolgte, um so auch eine differenzierte Bewertung der Therapie zu ermöglichen. Schließlich sollten die Ergebnisse dieser Klinik mit anderen veröffentlichten Zusammenstellungen verglichen werden.

2 Material und Methodik:

2.1 Patientengut:

Der Einzugsbereich der Med. Universitätsklinik Marburg ist sehr groß. Nach dem Patientengut der akuten Leukämien zu urteilen, erstreckt es sich hauptsächlich in nördlicher und östlicher Richtung in einem Radius von ungefähr 80 km um Marburg, in einem Gebiet mit hauptsächlich ländlicher Bevölkerung. Das Patientengut ist als inhomogen anzusehen. Eine Auslese findet nicht statt. In den Jahren von 1963 bis 1973 wurden 44 Patienten mit akuter Leukämie behandelt, die alle bis Ende 1973 verstorben waren (Abb. 2).

2.2 Krankengeschichten:

Die Patienten wurden über das Archiv und über die hämatologische Ambulanz ermittelt. Von diesen beiden Stellen wurden auch die Krankenblätter zur Auswertung bereitgestellt.

2.3 Morphologische Präparate:

Um später bei der Auswertung einen einheitlichen Maßstab anlegen zu können, wurden die vorhandenen Sternalmarksausstriche und Blutausstriche zur erneuten Durchsicht und Befundung aus der Sammlung des hämatologischen Labors zusammengetragen. Periphere Blutausstriche waren nur in soweit vorhanden, wie sie zu den Sternalpunktaten gehörten (Entnahme am Tag der Punktion). Punktate sind entweder ausgestrichen oder als Quetschpräparate hergestellt worden. Die Präparate waren nach Pappenheim gefärbt. Soweit eine Zytochemie (seit Anfang 1969 in dieser Klinik durchgeführt) vorhanden war, wurde sie ebenfalls erneut durchgesehen. Die neuermittelten Befunde und Diagnosen wurden mit denen in den alten Befundberichten enthaltenen verglichen. Neue Färbungen wurden nur in zwei Ausnahmefällen angefertigt.



Geographische Verteilung der Patienten

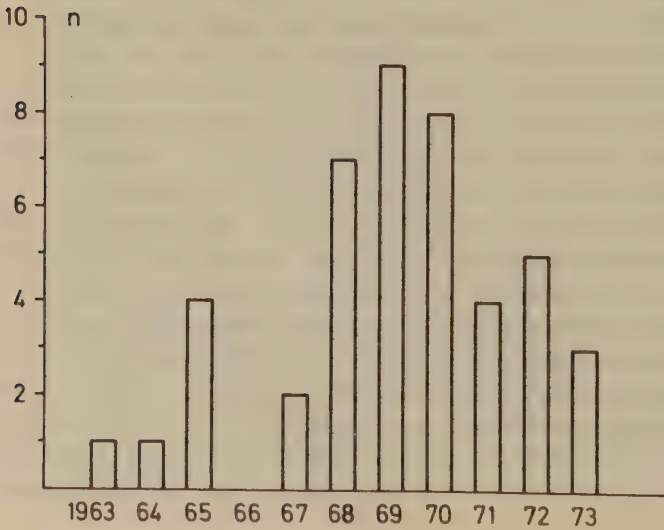


Abb.2 Verteilung der Patienten auf die Jahre 1963-1973

2.4 Datenübernahme aus den Krankengeschichten:

2.4.1 Entwurf eines Formblattes:

Um den Krankheitsverlauf bei den einzelnen Patienten mit den entsprechenden Werten besser auswerten zu können, ist ein sechsseitiges Formblatt erarbeitet worden. (Es sollte für die vorliegende Zusammenstellung von Fällen mit akuter Leukämie, wie auch für zwei weitere Zusammenstellungen (paraproteinämische Haemoblastosen und Hodgkin-Lymphome) Verwendung finden und wurde in Zusammenarbeit mit den Kollegen erstellt, die im Rahmen ihrer Dissertation die beiden Gebiete bearbeiteten).

Die erste Seite umfaßte neben Namen, Geburtsdatum, Adresse, Adresse des Hausarztes, die Anamnese, bestehend aus Familienanamnese, eigene Anamnese und jetzige Anamnese. Weiter wurden dort die Todesursache und eventuel Auszüge der Sektionsprotokolle notiert. Daneben befand sich auf dieser Seite eine Spalte, in der Diagnose, Zeitpunkt der ersten Symptome, Zeitpunkt der Diagnosestellung, Zeitpunkte von Remissionen und Rezidiven und das Todesdatum vermerkt wurden.

Die zweite Seite enthielt die Symptome, die in subjektive und objektiv unterteilt wurden. Zu den subjektiven gehörten Knochenschmerz, Müdigkeit, Schweißneigung etc., zu den objektiven Blässe, Fieber und Gewichtsabnahme etc.. Ein weiterer Teil umfaßte die klinischen Befunde von Leber, Milz, Lymphknoten (Kopf, Hals, axillär, Ellenbeuge, inguinal, sonstige), Knochen und Nieren. Unter "sonstige Befunde" fielen Befunde des Zirkulations-, Respirations- und des Gastrointestinaltraktes sowie des ZNS und des psychischen Verhaltens.

Die Seiten drei und vier enthielten die Laborbefunde Von jedem Tag der stationären Behandlung und der ambulanten Kontrolle. Es umfaßte das periphere Blut (Hb, Ery, Hb_E, Hämatokrit, Leukozytenzahl, Differenzialblutbild mit den unreifen Vorstufen und pathologischen Zell-

formen), die Blutkörperseukungsgeschwindigkeit, die Serumwerte für Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Bilirubin gesamt und direkt, die Enzyme (SGOT, SGPT, alk. Phosphatase), die Elektrolyte (Na, K, Ca, Phos) und Gesamteiweiß (mit Elektrophorese). Weiter enthielt diese eine Spalte für den Urinstatus und die Gerinnung mit Quick-Wert und partieller Thromboplastinzeit (PTT).

Die Seite fünf enthielt spezielle Untersuchungen wie EKG, Röntgen, Lymphographie, Szintigraphie, Histologie von Knochen und Knochenmark. Weiter wurde ein Abschnitt über "sonstige Diagnostik" aufgenommen.

Auf der letzten Seite wurde - wieder für jeden Tag - die Therapie festgehalten. Hierzu gehören Zytostatika, Kortikosteroide, Transfusionen, Gerinnungs-Proteine, Antibiotika, Antimykotika, Poly-IC und andere symptomatische Therapeutika. Außerdem befand sich auf dieser Seite ein Kapitel über Komplikationen 1.) der Grundkrankheit, 2.) der Therapie und 3.) der Grundkrankheit und/oder Therapie.

2.4.2 Datenübernahme:

In das Formblatt wurden alle Werte, die in den Krankenblättern des Archives und der Ambulanz vorhanden waren, ohne Wertung eingetragen. Da alle erfaßten Patienten bis Ende 1973 verstorben waren, konnte ein vollständiges Bild über jeden Krankheitsverlauf (einschließlich Überlebenszeit) erhalten werden. Bei einem Patienten fehlte das Krankenblatt über seine stationäre Behandlung mit den anamnestischen Erhebungen so daß hier die Information lückenhaft war, obwohl mit dem Hausarzt Verbindung aufgenommen wurde.

2.5 Erhebung morphologischer und zytochemischer Befunde:

2.5.1 Morphologie und zytochemische Kriterien:

2.5.1.1 Morphologie:

Bei der Beurteilung wurden Aussagen über die Kernform, über das Größenverhältnis vom Kern zum Zytoplasma und

über das Plasma und seine Beschaffenheit (Einschlüsse, Granulation etc.) selbst gemacht. Weiter wurde das prozentuale Verhältnis der einzelnen Zelltypen im Knochenmark beurteilt. Auch das Vorhandensein von Auerstäbchen und Riederzellen, die für die Diagnosenstellung eine Rolle spielen, wurde notiert. (Auerstäbchen sind azurophile Einschußkörper im Zytoplasma. Die Riederzellen sind pathologisch veränderte Zellen, die einen gelappten, gekerbten Kern haben und so den Monzyten sehr ähnlich sehen).

Nach folgenden morphologischen Kriterien erfolgt die Klassifizierung der Leukämien:

Die akute lymphoblastische Leukämie besitzt einen fast runden Kern. Die Kern-Plasmarelation ist sehr hoch, so daß die Zellen oft nacktkernig aussehen. Das Cytoplasma ist dunkelblau, gelegentlich mit zahlreichen Vakuolen. Weiter findet man Riederzellen, während Auerstäbchen nicht vorhanden sind.

Die myeloblastischen Zellen haben gewöhnlich einen fast runden Kern mit einer nicht so hohen Kern-Plasmarelation. Man findet oft deutlich sichtbare Vakuolen. Die Granula sind zumeist fein. Sie werden aber auch gelegentlich vermißt. Auch als Therapiefolge kann eine feine eosinophile Granulation auftreten. Monozyten sind nicht vorhanden, während Auerstäbchen vorhanden sein können.

Bei der promyelozytären Leukämie haben die Zellen einen großen, ovalen, polymorphkernigen oft mit Nucleolen versehenen Nucleus. Bei der Kern-Plasmarelation besteht eine große Variationsbreite, die ungefähr vom Verhältnis 2:1 bis 1:1 reicht. Das Plasma ist mittelblau mit deutlicher azurophiler Granulation. Auerstäbchen werden hier häufig gefunden.

Bei der monozytären Leukämie sind die Zellen relativ groß. Sie besitzen einen großen polymorphen Kern. Die Kern-Plasmarelation ist nicht hoch. Das Plasma ist mäs-

sig intensiv graublau gefärbt und hat feine rötliche Granula.

2.5.1.2 Zytochemie:

Um die Diagnose weiter zu sichern, war z.T. eine zytochemische Beurteilung der Präparate erfolgt. Die wichtigsten Färbemethoden waren 1.) PAS 2.) Peroxydase 3.) Sudanschwarz-B 4.) alpha-Naphtylacetat-Esterase und 5.) die alkalische Leukozytenphosphatase.

So ist bei der lymphblastischen Leukämie typischerweise die alk. Leukozytenphosphatase höher als 40 Einheiten, die Peroxydase, Sudanschwarz-B und unspezifische Esterase sind negativ, während die PAS-Färbung in Form von grobkörnigen Einlagerungen positiv ist. Eine diffuse PAS-Reaktion ist selten.

Die myeloblastische Leukämie zeigt zumeist eine alk. Leukozytenphosphatase von unter 40 Einheiten, eine stark positive Sudanschwarz-B-Reaktion, Peroxydase ist in 5-25% der Fälle schwach positiv. PAS ist meist negativ. Man findet selten einige zarte Granula, während die Zellelemente der monozytoiden Formen eine stark positive Esterase-Reaktion und in über 5% eine positive Sudanschwarz-B-Reaktion, die sehr diffus ist, sowie eine positive PAS-Reaktion zeigen (Tabelle 1).

2.5.2 Beurteilung der Präparate:

Für die Beurteilung der Präparate wurde auch hier ein Formblatt entworfen, das die oben angeführten Parameter enthielt. Die Durchsicht und Klassifizierung der Präparate erfolgte dann mit zwei Hämatologen der Klinik. Ein Teil der Präparate war schon ausgeblichen, was die Beurteilung schwierig gestaltete, so daß z.T. auch auf die vorliegenden schriftlichen Befunde in den Krankenblättern zurückgegriffen werden mußte.

2.6. Kriterien der Remissionen:

Da der Erfolg der zytostatischen Therapie nicht die Heilung ist, sondern z.Zt. nur in einem Aufhalten der

Erkrankung, einer Lebensverlängerung oder Besserung des Befindens der Patienten besteht, mußten für die Beurteilung einheitliche Kriterien angelegt werden. Viele Autoren machen in ihren Arbeiten keine Angaben über solche Kriterien, so daß bei der vergleichenden Diskussion von Ergebnissen Schwierigkeiten auftraten. Andere Autoren definierten die Begriffe Voll- und Teilremission. Da es bei dieser retrospektiven Studie sehr schwierig ist, stets alle Kriterien für die Beurteilung einer Remission und des genauen Zeitpunktes eines Rezidivs aus den Krankenblättern zu entnehmen, andererseits der Begriff Teilremission schwierig und oft ungenau bleibt, ist für diese Arbeit nur der Begriff "Remission" verwandt worden, der mit "Vollremission" identisch ist.

Der Beginn einer Remission wurde angenommen, wenn der Patient 1.) im Sternalmark weniger als 5% Blasten hatte, 2.) der Hämoglobingehalt des Blutes über 12 g% lag, die Thrombozyten auf über 100.000/mm³ angestiegen waren, die Leukozytenzahlen im Normbereich waren und keine Leukämiezellen im peripheren Blut gefunden wurden. 3.) Wenn der Patient keine Vergrößerung der Leber und Milz hatte, seine Lymphknoten nicht tastbar waren und wenn er keine leukämischen Infiltrate (z.B. in der Haut) hatte. 4.) subjektives Wohlbefinden und normale Leistungsfähigkeit. 5.) Alle diese Bedingungen mußten mindestens 14 Tage lang gegeben sein. Diese Kriterien entsprechen den Richtlinien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Sektion Onkologie.

2.7 Statistische Berechnungen und Vergleiche:

2.7.1 Abgrenzung von Kollektiven:

Auf Grund der Diagnosen der Patienten bot es sich an - entsprechend der Literatur -, eine Einteilung in die verschiedenen Untergruppen der akuten Erwachsenenleukämie durchzuführen. Da aber das Patientengut relativ klein war, und zu einzelnen differenzierten Diagnosen

Leukämie- art:	Leukämiezellen			
	Zell- form	Plasma	Kern	Per- oxydase
Lympho- blasten-	klein, mittel- groß, rund	schmal, dunkel- blau, multiple Vakuolen	rund	0
Myelo- blasten-	mittel- groß, rund	schmal, dunkel- blau, verein- zelt zarte Granula	rund KK+	0-++ < 65%
Promyelo- zyten-	groß, poly- morph	breit, blau, grobe Granula	groß, oval poly- morph KK++	+++ > 65%
Mono- zyten-	groß, poly- morph	breit, unregel- mäßig, graublau, feine rötliche Granula	groß, poly- morph	+ < 25%

(Tabelle 1) Charakterisierung der akuten Leukämien
(Mod. nach BEGEMANN, 1970, HAYHOE, 1968)

PAS	Unspez. Esterase (Stärke- grade 3+4)	alk. Leukozyten- phosphatase	Sudan- schwarz-B
+++ nur grob- körnig, nie diffus	0	> 40	Ø
(+) schwach diffus, selten zarte Granula	+ < 25%	< 40	++ gewöhnlich 85%
+ diffus, selten zarte Granula	+ < 25%		
+ in 50% schwach diffus, selten granulär	+++ > 50%		> 5% diffus

z.T. nur zwei Patienten vorhanden waren, wurden nur drei Hauptgruppen unterschieden. I.) akute lymphoblastische Leukämie, II.) akute (nicht differenzierte) Leukämie und III.) akute myelogene Leukämie. Bei dem Kapitel über die Therapie wurde dann auf eine andere Gruppierung des Kollektivs übergegangen, da die Therapie sich nach dem jeweils aktuellen Stand der Zytostatikatherapie gerichtet hat, und nicht entsprechend der Einordnung der Leukämieformen erfolgte.

Die in den zusammengestellten Unterlagen vorhandenen Informationen wurden nach den verschiedensten Gesichtspunkten (Diagnose, Überlebenszeit, einzelne biochemische und morphologische Parameter u.v.a.m.) oder Zeiten (Remissionsdauer, Überlebenszeit etc.) in Tabellen zusammengefaßt.

Da es sich ja um eine retrospektive Studie handelt, waren nicht von allen Patienten Sternalmarkspunktate vorhanden. Sie waren bis zu zehn Jahre alt: Es konnte also nicht vorgesehen werden, die morphologischen und Zytoschemischen Befunde in Tabellen zusammenzufassen; alleiniges Ziel dieser Beurteilung war die Stellung einer genauen, möglichst differenzierten Diagnose.

2.7.2 Statistische Berechnungen:

Die für den Behandlungserfolg entscheidenden Parameter wie Zahl der Remissionen, Remissionsdauer und Überlebenszeit wurden Mittelwerte errechnet. Auch aus den vorhandenen Laborwerten wurden nur der Mittelwert errechnet. Da das Patientengut sehr inhomogen und klein war, wurde auf die Berechnung von Streuung usw. verzichtet. Signifikanzberechnungen konnten daher für die Aussagen nicht gemacht werden.

3 Ergebnisse:

3.1 Diagnosen:

Es wurden prinzipiell die Diagnosen in drei Gruppen unterschieden. I.) akute lymphoblastische Leukämie (ALL), II.) akute (nichtdifferenzierte) Leukämie (AL) und III.) akute myelogene Leukämie (AML). Die III.) Gruppe wurde in 1.) Myeloblastenleukämie, 2.) Promyelozytenleukämie, 3.) Monozytenleukämie und myelomonozytäre Mischform unterteilt.

Das Patientenkollektiv umfaßte 44 Patienten. Von 68% (n=30) waren alte Sternalmarkspunktate vorhanden, bei denen nach einheitlichen Kriterien (s.o.) eine genaue Diagnose gestellt wurde. Bei zwei Patienten waren die Präparate nicht klassifizierbar, so daß diese in die Gruppe II eingegliedert wurden. In die Gruppe II wurden weitere 9 Patienten (21%) aufgenommen, bei denen eine genaue Diagnose in den Akten niedergelegt war, jetzt aber nicht mehr nachgeprüft werden konnte, da die Präparate nicht mehr vorhanden oder nachuntersuchbar waren.

Die Gruppe I umfaßte 6 Patienten (14%), die Gruppe II 16 Patienten (36%). Die Gruppe III vereinigte 22 Patienten (50%), von denen 14 (32%) myeloblastär, 3 (7%) promyelozytär, 2 (4%) monozytär und 3 (7%) myelomonozytär waren. (Tabelle 2). Zwei Patienten hatten neben ihrer myeloblastischen Leukämie noch eine Erythroblastose.

3.2 Inzidenz, Alters- und Geschlechtsverteilung:

3.2.1 Inzidenz:

Über die Inzidenz konnte in dieser Studie keine Aussage gemacht werden, da keine Zahlen über die Bevölkerungsdichte, das genaue Einzugsgebiet der Med. Universitätsklinik und aller Erkrankungen an akuter Leukämie in diesem Gebiet vorliegen. Die Verteilung der Patienten auf die einzelnen Jahre, in denen sie in die Marburger Kli-

nik aufgenommen wurden, ergibt sich aus Abbildung 2.

		n	männl.	weibl.
I.	akute lymphoblastische Leukämie	6 (14%)	3	3
II.	akute (nicht differenzierte) Leukämie	16 (36%)	8	8
III.	akute myelogene Leukämie	22 (50%)	13	9
	1. Myeloblastenleukämie	14 (32%)	8	6
	2. Promyelozytenleukämie	3 (7%)	3	0
	3. Monozytenleukämie	2 (4%)	1	1
	4. myelomonozytäre Mischform	3 (7%)	1	2

(Tabelle 2) Diagnose und Geschlechtsverteilung

3.2.2 Altersverteilung (Abb. 3):

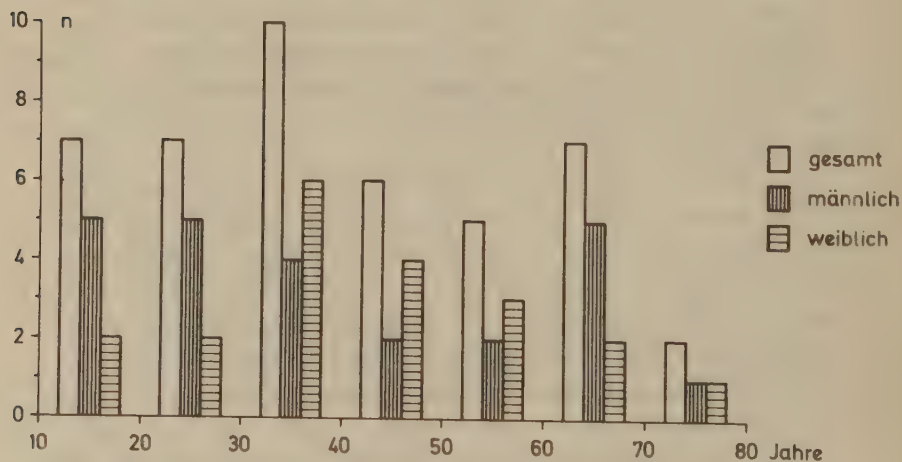


Abb. 3 Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Alter der Patienten schwankte bei Diagnosenstellung zwischen 14 (in der Medizinischen Klinik werden Patienten ab dem 14. Lebensjahr aufgenommen) und 77 Jahren. Zwischen dem 30. bis 40. Lebensjahr und zwischen dem 60. bis 70. Lebensjahr befand sich jeweils ein kleiner Gipfel. Insgesamt waren die akuten Leukämien jedoch relativ einheitlich auf alle Altersgruppen verteilt. Das mittlere Alter der Patienten betrug 41,3 Jahre. Während das Durchschnittsalter der Gruppe I 33,6 Jahre betrug, war es in der Gruppe II 42,1 Jahre und in der Gruppe III 42,8 Jahre.

3.2.3 Geschlechtsverteilung (Abb. 3):

Die Geschlechtsverteilung der Patienten war fast ausgeglichen. Es gab 24 männliche (55%) und 20 weibliche (45%) Patienten. Während die männlichen Patienten über alle Altersstufen relativ gleichmäßig verteilt waren, zeigte sich bei den Frauen ein Maximum im vierten Lebensjahrzehnt. Das Durchschnittsalter der Männer betrug 40,2 Jahre, das der Frauen 42,7 Jahre.

Die Verteilung der Geschlechter auf die einzelnen Diagnosen zeigte ein fast ausgeglichenes Bild. Die Gruppen I und II waren vollkommen gleich (je 3 bzw. 8 Patienten), während das Verhältnis in der Gruppe III 13 (m.) zu 9 (w.) betrug. Dabei ergab es sich, daß diese Differenz durch die akute Promyelozytenleukämie zustande kam. Alle Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie waren männlichen Geschlechts (Tabelle 2).

3.3 Anamnesen:

3.3.1 Familienanamnese:

Die Familienanamnese der Patienten war fast immer unauffällig. 16 (36%) der Patienten gaben an, daß alle Familienangehörige gesund waren, oder aber ihnen keine Krankheit bekannt war. (Auch die Fälle, in denen nichts aus den Krankenblättern zu entnehmen war, fielen in diese Gruppe). Bei 17 (39%) Patienten war in der Anamnese

eine Herz-Kreislaufferkrankung zu finden; 7 (16%) berichteten über Nierenerkrankungen; endokrinologische Erkrankungen gaben 10 (23%) Patienten an, dabei handelte es sich in sechs Fällen um einen Diabetes mellitus und in vier Fällen um eine Erkrankung der Schilddrüse; in 7 (16%) Fällen wurde über eine Leber-Gallenerkrankung berichtet; Magen-Darmerkrankungen gab es bei zwei Patienten in der Familie.

Bei 8 (18%) Patienten waren Tumore in der Familie bekannt, und zwar je ein Karzinom der Lippe, des Magens, des Darms, der Bronchien, ein Tumor der Brust, ein Unterleibstumor und ein Tumor im Gehirn.

Über Erkrankungen des Blutes in der Familienanamnese wurde nur bei zwei Patienten Angaben gemacht. In dem einen Fall wurde über eine Panmyelopathie oder auch unklare Blutungsneigung der Mutter berichtet. In dem anderen Fall gab es Angaben darüber, daß Mutter und Großmutter eine Anämie gehabt haben. Der Großvater mütterlicherseits hatte eine Leukämie.

3.3.2 Eigene Anamnese:

24 (56%) Patienten gaben an, nie ernsthaft krank gewesen zu sein. Über die Kinderkrankheiten der Patienten wurde oft keine Angabe gemacht, so daß sie hier auch nicht berücksichtigt werden können. Vier Patienten klagten über rheumatische Beschwerden, wobei drei ein Alter von über 50 Jahren hatten, während eine Patientin erst 19 Jahre alt war. Eine Tonsillektomie war bei vier Patienten durchgeführt worden. 10 Patienten hatten Infektionen durchgemacht, die aber nicht näher zu klassifizieren waren. Ein Patient gab an, daß er gehäuft Infektionen als Kind gehabt hätte, während fünf Patienten über häufige Infektionen direkt vor dem Auftreten der hämatologischen Erkrankung klagten. Ein Patient hatte eine umfangreiche Ulcusanamnese mit Magenblutungen. Eine Patientin hatte eine Lues congenita und eine Hydro-

nephrose beiderseits mit chron. Harnwegsinfektionen. Bei zwei Patienten war seit längerem ein Hypertonus bekannt. Einen Diabetes mellitus hatten drei Patienten. Eine Patientin hatte eine ausgedehnte Varikosis. Ein anderer Patient hatte einen akuten Gelenkrheumatismus in der Vorgeschichte.

Über Erkrankungen des Blutes gibt es bei acht Patienten eine Angabe: Während drei von ihnen die Diagnose Anämie angaben, umschrieben zwei weitere Patienten die Anämie ("leide seit Kindheit an Blutarmut", "schon immer blaß gewesen"); ein Patient gab an, sein Blut sei nicht in Ordnung; bei zwei weiteren Patienten war eine Panmyelopathie bekannt. (In dem einen Fall bestand sie seit fünf Jahren, mehrere Krankenhausaufenthalte waren notwendig; in dem anderen Fall bestand seit fünf Jahren eine Anämie, später kam dann die Panmyelopathie hinzu. Diese letzte Patientin ist identisch mit derjenigen, in deren Familienanamnese bereits drei Bluterkrankungen aufgetreten waren).

3.3.3 Jetzige Anamnese:

Die Symptome bzw. der Anlaß, die die Patienten zum Arzt führten, konnten in sechs Gruppen eingeteilt werden.

14 (32%) Patienten litten unmittelbar vor dem Auftreten der Leukämie an einer Infektionskrankheit. Dabei wurde häufig von einem "grippalen Infekt" gesprochen, der unterschiedlich lange behandelt war, ehe eine Diagnose gestellt wurde. Bei einem Patienten wurde eine Gingivitis diagnostiziert. Der Zeitpunkt dieser Erkrankungen lag meistens zwischen 8 und 14 Tagen vor der Diagnosenstellung. Drei Patienten hatten eine Infektionsanamnese von 3-6 Monaten, in denen sie rezidivierende Infektionen hatten und sich nie richtig erholt hatten. Kurze Zeit vor ihrer Aufnahme bemerkten 18 (41%) Patienten Blutungen, besonders des Zahnfleisches und 8 (18%)

Patienten ein gehäuftes Auftreten von Hämatomen. Drei Patienten hatten diese beiden Symptome. Nur ein Patient hatte petechiale Blutungen selbst bemerkt. 4 (9%) Patienten bemerkten eine Blässe ihrer Haut, während 6 (14%) Patienten über Müdigkeit klagten.

4 (9%) Patienten stellten bei sich eine Lymphknotenvergrößerung fest. Davon kam eine Arztfrau mit einer generalisierten Lymphknotenvergrößerung zur Einweisung.

9 (21%) klagten vor der Aufnahme über Schmerzen: Davon hatten zwei die Schmerzen im Bauch und im Rücken, während bei den anderen die Schmerzen in den Extremitäten lokalisiert waren. Sie traten im Knie (bei allen) auf, im Fußgelenk je einmal. Ein "Sternalschmerz" wurde nicht angegeben.

Weitere Anlässe der Diagnosestellung waren eine Kur, bei vier Patienten eine Zahnextraktion mit Komplikationen, ein Zusammentreffen mit einem Suizid-Versuch (Tabletten-Intoxikation) und die Kontrolle einer Panmyelopathie. Einmal führten ein Kreislaufkollaps, ein anderes Mal heftige Milzstiche und in weiteren Fällen eine Schwangerschaft und eine Schleimhautschwellung die Patienten das erste Mal zum Arzt.

Über soziale Aspekte bei der eigenen Anamnese sind keine Aussagen zu machen, da aus den Krankenblättern genügende Angaben über Beruf usw. nicht vorliegen.

3.4 Symptome bei der Aufnahme (Abb. 5):

3.4.1 Subjektive Symptome:

Bei der stationären Aufnahme der Patienten wurde u.a. nach Knochenschmerzen, Müdigkeit und Schweißneigung gefragt. Knochenschmerz ist von 9 (21%) angegeben worden. Müdigkeit von 14 (32%); unter Schweißneigung litten in der Zeit vor der Untersuchung 15 (34%) der Patienten.

3.4.2 Objektive Symptome:

Bei 29 (66%) der aufgenommenen Patienten konnte eine Blässe der Schleimhäute festgestellt werden; Fieber be-

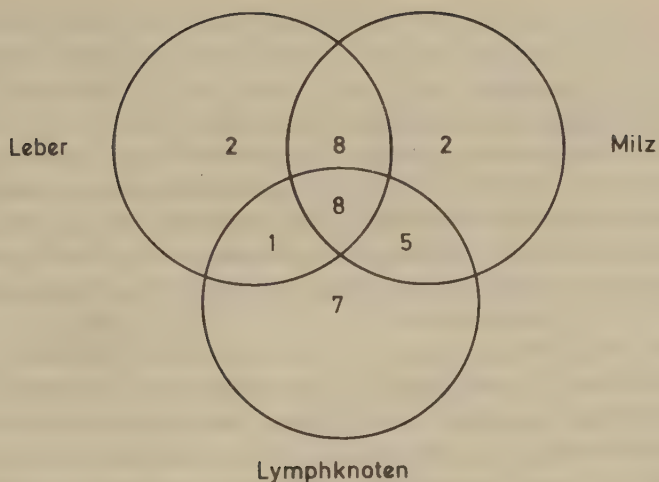


Abb.4 Vergrößerungen von Leber, Milz, Lymphknoten und ihre Kombinationen

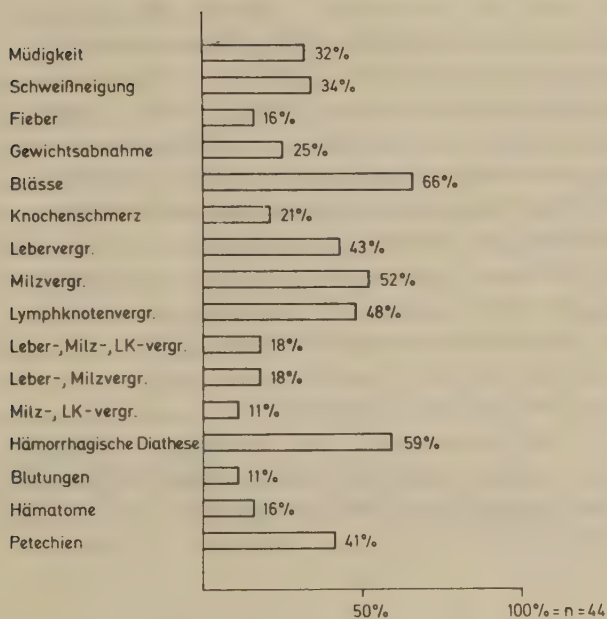


Abb.5 Befunde bei der Aufnahme

stand bei 7 (16%) Patienten; 11 (25%) Patienten hatten an Gewicht verloren.

3.5 Klinische Befunde (Abb. 4 u. 5):

3.5.1 Leber, Milz, Lymphknoten, hämorrhagische Diathese:

Bei 23 (52%) Patienten war die Leber nicht vergrößert. Von zwei Patienten lagen keine Angaben vor. Bei 19 (43%) Patienten bestand eine Hepatomegalie: Bei 9 (21%) Patienten davon überragte die Leber um mehr als drei Querfinger den Rippenbogenrand.

Bei der Untersuchung der Milz fand sich bei 18 (41%) Patienten (3 ohne Angabe) eine normale bzw. nicht tastbare Milz. 13 (29%) Patienten hatten eine leichte Milzvergrößerung, während bei 10 (23%) Patienten die Milz drei und mehr Querfinger unter dem Rippenbogen tastbar war. In einem Fall nahm die Milz fast das ganze Abdomen ein. (Diese Patientin führten Schmerzen im linken Oberbauch zum Arzt).

23 (52%) hatten keine Vergrößerung der Lymphknoten (2 Patienten davon keine Angaben). Bei den Fällen mit einer Vergrößerung waren bei 6 (14%) die Lymphknoten am Kopf betroffen, bei 14 (32%) am Hals. 7 (16%) hatten tastbare Lymphknoten in der Axilla und 7 (16%) in der Inguinalgegend. Einer hatte tastbare Lymphknoten in der Ellenbeuge. Bei mehreren Patienten konnte an mehreren Stellen Befunde erhoben werden: Drei Patienten hatten eine Vergrößerung der Lymphknoten am Hals, axillär und inguinal, weitere zwei hatten Vergrößerungen am Hals und axillär, und zwei am Hals und inguinal. Nur in einem Fall gab es eine generalisierte Lymphknotenvergrößerung.

Bei der Kombination der Parameter ergibt sich folgendes Bild: 11 (25%) Patienten hatten überhaupt keine Vergrößerungen von Leber, Milz und Lymphknoten; 8 (18%) Patienten hatten eine solche. Weitere 8 (18%) hatten eine Hepatosplenomegalie, 5 (11%) eine Vergrößerung von Milz

und Lymphknoten und ein Patient von Leber und Lymphknoten. Bei 6 (14%) Patienten waren nur die Lymphknoten, bei je 2 Patienten nur die Leber bzw. Milz vergrößert. (Abb. 4).

Eine hämorrhagische Diathese wurde bei 26 (59%) Patienten gefunden. Dabei hatten 5 (11%) Patienten eine Blutungsneigung des Zahnfleisches, der Nase usw., 7 (16%) Patienten hatten Hämatome an den Extremitäten. 18 (41%) Patienten hatten petechiale Blutungen der Haut und der Schleimhaut. Bei 4 (9%) Patienten gab es sowohl Hämatome wie auch Petechien.

3.5.2 Knochen:

Bei der Untersuchung der Knochen gaben 9 (21%) Patienten Schmerzen an: 3 (7%) hatten sie an den Extremitäten (Kniegelenk, Hüftgelenk und Druckschmerz an den Phalangen der Hand). 5 (11%) hatten einen Druckschmerz an der Wirbelsäule und am Thorax, einer einen Druckschmerz in der Mandibula. Von diesen Patienten hatte einer eine Progressiv chron. Polyarthritits (PCP) und ein anderer eine Spondylose (Abb. 5).

3.5.3 Sonstige Befunde:

Die Untersuchung der Nierenlager ergab bei 6 (14%) Patienten eine Klopfschmerzhaftigkeit. Die Untersuchungen des Zirkulationstraktes, des Digestionstraktes und des Respirationstraktes ergaben nur vereinzelt krankhafte Befunde. Viermal wurde eine Tachykardie festgestellt, ebensohäufig ein lautes Systolikum über allen Ostien, das in allen Fällen als Zeichen der Anämie zu interpretieren war. Zweimal gab es Rasselgeräusche über den Lungen und einmal einen 1 1/2 handbreiten Pleuraerguß. Krankhafte Befunde am Zentralnervensystem waren bei der Erstuntersuchung nicht verzeichnet. Ebenso war die Psyche der Patienten unauffällig.

3.6 Laborbefunde:

Es werden die Werte für die drei Gruppen I-III angegeben. Zusätzlich werden bei der Gruppe III (myeloge-

ne Leukämie) die Werte der häufigen Untergruppe (myeloblastische Leukämie) angegeben.

3.6.1 Peripheres Blutbild:

Hierbei handelt es sich um Werte, die bei der Aufnahme bzw. in den ersten drei Tagen erhalten wurden.

Bei der Bestimmung des Blutbildes zeigte es sich, daß bis auf fünf Patienten alle eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Anämie ($\leq 12\%$) hatten. (Bei einem Patienten lag das Krankenblatt nicht vor.) Auch sonst gilt für alles Folgende, daß nicht bei jeder Erstaufnahme immer alle Werte bestimmt worden sind, so daß die Zahl der bekannten Werte nicht immer die des Gesamtkollektivs von 44 Patienten erreicht.

Der Mittelwert für das Hämoglobin ergab bei 43 Patienten $9,5\%$. Schlüsselt man die Patienten nach Diagnosen auf, so ergibt sich für die lymphoblastische Leukämie ein Wert von $9,7\%$, für die akute Leukämie $9,3\%$, für die myelogene Leukämie $8,9\%$ und für die myeloblastische $9,1\%$ (Abb. 6,1).

Ähnlich liegen die Werte bei der Erythrozytenzahl. Während der Mittelwert $2,85 \text{ Mill. Ery/mm}^3$ betrug, war er bei der ALL $3,02 \text{ Mill. Ery/mm}^3$, bei der AL $2,75 \text{ Mill. Ery/mm}^3$ und bei der AML $2,76 \text{ Mill. Ery/mm}^3$ (davon bei der myeloblastischen Leukämie $2,93 \text{ Mill. Ery/mm}^3$) (Abb. 6,2).

Die Leukozytenzahlen (Abb. 6,3) ergaben einen Mittelwert von $51.442 \text{ Leuko/mm}^3$. Hier ergaben sich nur kleine Schwankungen bei der Aufschlüsselung nach Diagnosen: ALL $52.633 \text{ Leuko/mm}^3$, AL $47.285 \text{ Leuko/mm}^3$, AML $53.668 \text{ Leuko/mm}^3$ (davon die myeloblastische Leukämie $54.400 \text{ Leuko/mm}^3$) (Abb. 6,3). Unter 2.500 Leuko/mm^3 hatten 5 (11%) Patienten, zwischen 2.500 und 5.000 hatten 6 Patienten (14%), 5.000 - 10.000 6 Patienten (14%), zwischen 10.000 und 25.000 lagen sie bei 7 Patienten (16%), über 25.000 hatten 19 Patienten (44%). (Von diesen hatten 11 Patienten Werte von über 100.000).

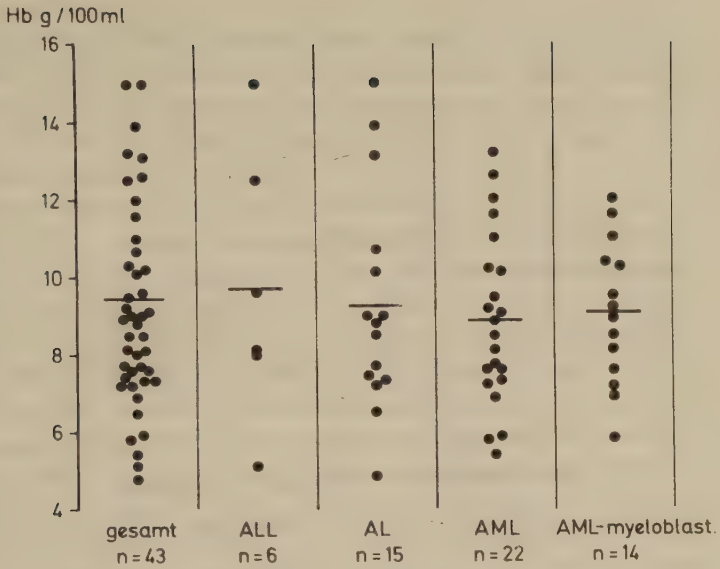


Abb. 6,1 Hämoglobin

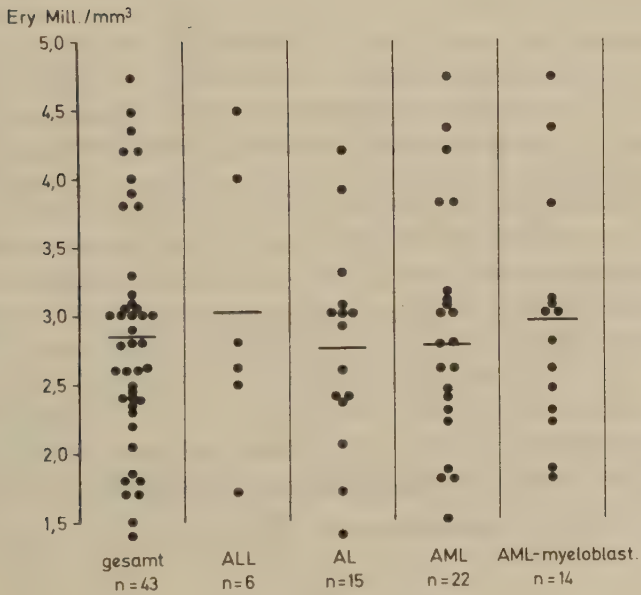


Abb. 6,2 Erythrozyten

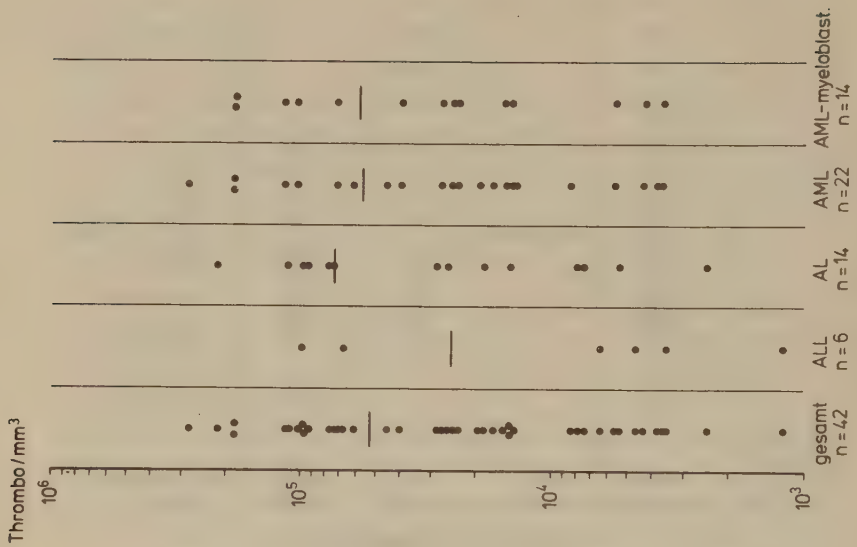


Abb. 6,4 Thrombozyten

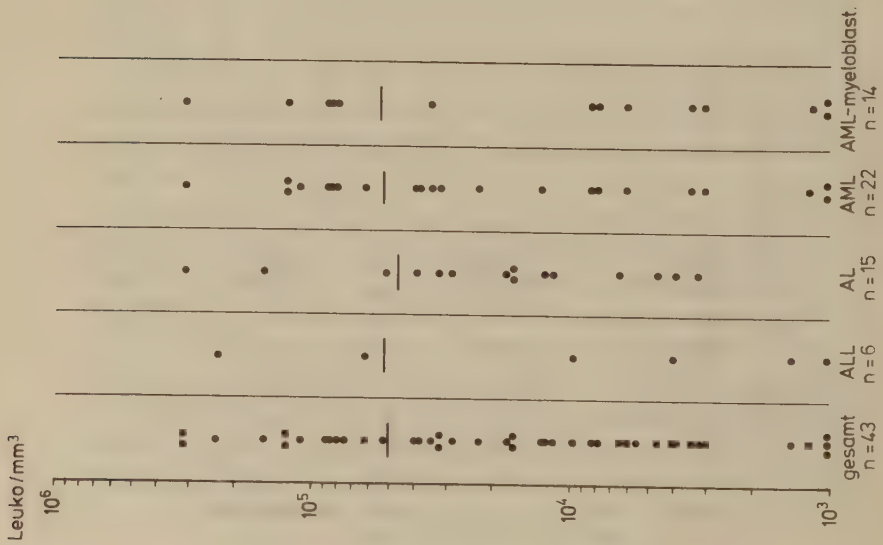


Abb. 6,3 Leukozyten

Die Retikulozyten waren bei 29 Patienten (61%) zu Beginn der stationären Behandlung gezählt worden. Dabei ergab sich ein Mittelwert im Normbereich (13% $\bullet$). Bei 5 Patienten (11%) wurden keine Retikulozyten nachgewiesen. 7 Patienten (16%) hatten Werte von über 15% $\bullet$ mit einem Spitzenwert von 94% $\bullet$.

Die Streuung der Thrombozytenzahlen (Abb. 6,4) ist ähnlich wie die der Leukozytenzahlen sehr hoch. Während von 42 Patienten bei 4 (9%) ein Normalwert gefunden wurde (150.000/mm³ bis 300.000/mm³), lagen die Werte bei 3 (7%) Patienten zwischen 100.000 und 150.000/mm³, bei 8 (18%) Patienten zwischen 50.000 - 100.000/mm³ und bei 14 (32%) Patienten zwischen 10.000 - 50.000/mm³. 13 (29%) hatten Werte unter 10.000/mm³. Im Mittel ergab das einen Wert von 53.043 Thrombozyten/mm³. Bei der Aufschlüsselung nach Diagnosen ergab sich für die ALL ein Wert von 24.900, für die AL ein Wert von 74.035, für die myelogene Leukämie ein Wert von 57.545 und davon für die myeloblastische ein Wert von 58.750 Thrombozyten/mm³ (Abb. 6,4).

Von den 44 Patienten mit akuter Leukämie waren bei 36 (82%) im ersten Differenzialblutbild vom stationären Aufenthalt Blasten vermerkt: In einem Fall wurden sie morphologisch sofort als Lymphoblasten, zehnmal als Myeloblasten eingeordnet, während die Subtypisierung der übrigen erst später erfolgte. In 4 weiteren Fällen waren 88-98% "Lymphozyten" vermerkt; hier muß davon ausgegangen werden, daß Mikromyeloblasten von der Station im ersten Ansatz mißdeutet worden waren, wie die spätere Diagnostik sicherstellte. Bei einem Patienten bestand eine hochgradige Leukopenie, so daß der periphere Blutausstrich offensichtlich keine Differenzierung zuließ. Bei einem Patienten war der erste Teil der Krankenunterlagen nicht mehr auffindbar, das erste Differenzialblutbild kann demnach nicht aufgeführt werden. Schließlich

fanden sich bei den zwei übrigen Patienten Gesamtleukozytenzahlen von 22.500 bzw. 4.600/mm³ mit linksverscho-bener Granulopoese, aber ohne den Vermerk von Blasten oder pathologischen Zellelementen. Diese wurden erst unge-fähr eine Woche später angegeben; einmal 50% Blasten und einmal 19% Blasten.

Bei 24 (55%) Patienten ergab sich ein Hiatus leukämi-kus. Bei der Aufgliederung nach Diagnosen ergab sich bei 2 Patienten mit ALL (33%) ein Hiatus. Bei der AL hatten 10 Patienten (63%), bei der AML 12 (54%), davon bei der myeloblastischen Leukämie 8 Patienten (57%), bei der Mo-nozytenleukämie 1 Patient (50%) und bei der myelomonozy-tären Mischform 3 Patienten (100%), einen Hiatus leukae-micus. Bei den Patienten mit einer Promyelozytenleukämie fand sich kein Hiatus leukaemicus.

Der Nachweis von Auerstäbchen in den Blasten des peri-pheren Blutes konnte nur bei zwei Patienten sicher er-bracht werden, bei einem weiteren Patienten war es wahr-scheinlich. Alle drei Patienten hatten eine myeloblasti-sche Leukämie.

3.6.2 Blutkörper senkungsgeschwindigkeit (BSG) (Abb. 6,5/6,6):

Die BSG war bei 36 Patienten (82%) stark erhöht. Bei 2 Patienten (4%) lag sie im Normbereich. Bei 6 Patienten (14%) war sie nicht gemacht worden. Im Mittel ergab sich für die erste Stunde ein Wert von 69 mm, für die zwei-te Stunde von 97 mm. Bei der Aufteilung nach Diagnosen ergaben sich bei der ALL für die erste Stunde 70 mm, für die zweite 90 mm, für die AL 60 mm und 86 mm, für die AML 79 mm und 102 mm, davon für die myeloblastische Leukämie 73 mm und 97 mm (Abb. 6,5 und 6,6).

3.6.3 Blutchemie:

Die Elektrolyte Natrium und Kalium waren bei den Pa-tienten nicht verändert. Sie lagen im Mittel bei 138 mVal/l bzw. 4,1 mVal/l Kalzium, Phosphat-, Chlorid-

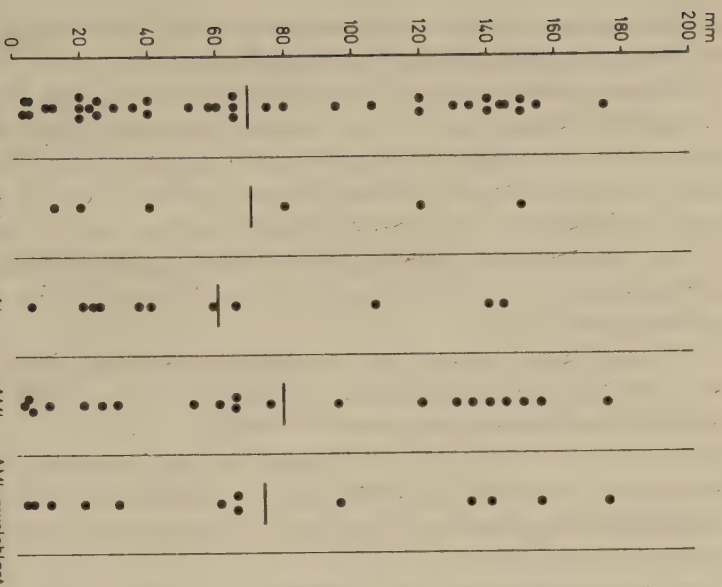


Abb. 6,5 Blutkörperchengeschwindigkeit 1. Stunde

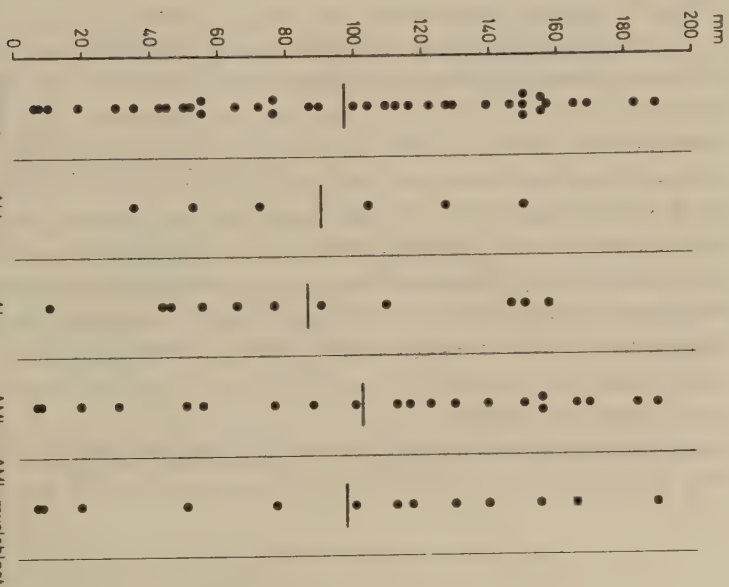


Abb. 6,6 Blutkörperchengeschwindigkeit 2. Stunde

und Eisenionen wurden im allgemeinen nicht bestimmt bzw. es wurden nur vereinzelt Bestimmungen gemacht.

Das Gesamteiweiß betrug im Mittel 6,9 g% und lag damit im unteren Normbereich (6,6 - 8,8 g%). 28 Patienten (64%) lagen im Normbereich, ein Patient mit 8,9 g% oberhalb der Norm. Die restlichen Patienten lagen leicht unterhalb der Norm. Zwei Patienten (4%) hatten mit 5,2 und 5,5 g% deutlich erniedrigte Werte. Elektrophoresewerte wurden nicht berücksichtigt, da sie nicht regelmäßig vorhanden waren.

Das Kreatinin im Blut war bei 41 Patienten bestimmt worden. Der Mittelwert betrug 1,3 mg%. 9 Patienten (22%) hatten dabei Werte von 1,4 bis 2,9 mg%.

Auch der Mittelwert für den Harnstoff war erhöht: Er betrug bei 38 Patienten (86%) im Mittel 52,4 mg%, wobei er bei 24 Patienten (55%) erhöht war. Das Maximum lag bei einem Wert von 142 mg%.

Bei 37 Patienten war das Bilirubin (gesamt) im Blut bestimmt worden. Bis auf bei zwei Patienten lag es im Normbereich. Diese beiden Patienten hatten Werte von 1,4 und 3,3 mg%. Das Mittel lag bei 0,7 mg%.

Die Transaminasen SGOT und SGPT lagen oberhalb der bzw. am oberen Rand der Norm: Das Mittel bei der SGOT bei 20 mU/ml und bei der SGPT bei 12mU/ml. Sie waren bei 36 bzw. 31 Patienten bestimmt worden. Die SGOT war bei 20 Patienten (56%) und die SGPT bei 9 Patienten (29%) erhöht. Die 9 Patienten, die eine Erhöhung von SGPT hatten, gehörten auch zu den 20 Patienten mit erhöhter SGOT. Die alkalische Phosphatase war bei 36 Patienten bestimmt worden. Das Mittel betrug 34mU/ml und lag im Normbereich (20-48mU/ml). 6 Patienten hatten erhöhte Werte. Sie erreichten Werte zwischen 57 und 133mU/ml.

3.6.4 Urin und Stuhl:

Von 44 Patienten ist bei 36 ein Urinstatus gemacht worden, der aber nicht immer vollständig war. Bei 25 Patien-

ten wurde das Urobilinogen bestimmt. Es war bei 13 Patienten vermehrt. 16 Patienten hatten Erythrozyten im Urin. Ebenfalls bei 16 Patienten fanden sich Leukozyten im Urin, wobei sie bei 8 Patienten nur vereinzelt auftraten. Bakterien konnten bei 17 Patienten gefunden werden. Dabei hatten 5 Patienten eine massive Bakteriurie.

Vereinzelt fand man auch Epithelien, granulierte und hyaline Zylinder, Oxalate, Ziegelmehl, Urate und Phosphate. Bei 6 Patienten wurde eine Spur Eiweiß im Urin gefunden.

Über Untersuchungen des Stuhles fanden sich nur bei zwei Patienten Angaben: Bei ihnen fand man occultes Blut.

3.6.5 Hämostaseologie:

Die Blutgerinnung ist nur bei wenigen Patienten bei der Aufnahme bestimmt worden. Bei 26 Patienten wurde die Prothrombinzeit (Quick) bestimmt. 14 Patienten hatten normale Werte, 12 erniedrigte. Das Mittel lag bei einem Quickwert von 69%. Auf unter 50% war der Quick bei 7 Patienten abgefallen.

Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) war bei 7 Patienten bestimmt worden, wobei 4 Patienten in der Norm lagen. Die anderen Patienten hatten Werte von 32 - 34 Sekunden.

3.7 Sonstige Untersuchungen:

Bei den meisten Patienten (36) war bei der Aufnahme ein EKG registriert worden. Dabei fand sich bei 14 Patienten (32%) ein normaler Erregungsablauf, während bei 18 Patienten (41%) eine diffuse Erregungsrückbildungsstörung gefunden wurde. Bei zwei Patienten (4%) bestand nach dem EKG ein Infarktverdacht. Ein Patient hatte einen inkompletten Rechtsschenkelblock und ein anderer einen AV-Block 2. Grades Typ I Werckebach.

Bei der Röntgendiagnostik, die bei 31 Patienten durch-

geführt worden war, fand sich bei 28 Patienten (64%) kein pathologischer Befund. Ein Patient hatte eine Verschattung in der rechten Lunge, die sich aber nach wenigen Tagen zurückgebildet hatte. Zwei Patienten hatten einen Pleuraerguß. Drei Patienten waren in einem augenärztlichen Consilium untersucht worden. Dabei fand sich bei zwei Patienten eine Fundusblutung, während die dritte Patientin eine Optikusatrophie auf dem Boden ihrer Lues congenita hatte.

3.8 Remissionsraten und -dauer bei den unterschiedlichen Formen akuter Leukämien:

Von 44 Patienten, die in den Jahren 1963-1973 in die Marburger Klinik aufgenommen wurden, konnte bei 19 (43%) der Patienten eine Remission erzielt werden. Von diesen kamen wiederum 9 (47%) in eine zweite Remission. Eine dritte Remission konnte nicht erreicht werden. Von den 6 Patienten mit einer akuten lymphoblastischen Leukämie erreichten 3 eine Remission und keiner eine zweite. Bei den 16 Patienten mit einer akuten (nicht näher differenzierten) Leukämie erzielten 7 eine erste und von diesen 3 eine zweite Remission. Bei der akuten myelogenen Leukämie (22 Patienten) hatten 9 eine erste und 3 eine zweite Remission. Gliedert man diese in die Subtypen auf, so findet man, daß von den Patienten mit einer myeloblastischen Leukämie ($n=14$) 5 eine erste und 3 eine zweite Remission hatten, bei den Promyelozytenleukämien ($n=3$) ein Patient zwei Remission hatte, von den zwei Patienten mit einer Monozytenleukämie einer zwei Remissionen hatte und von den drei Patienten mit der myelomonocytyären Leukämie zwei eine erste und einer davon eine zweite Remission hatte (Tabelle 3).

Bei den 19 Patienten mit Remission wurden also insgesamt 28 Remissionen beobachtet, die eine Dauer von 2 bis 102 Wochen hatten. Die mittlere Dauer der Remissionen betrug 16,2 Wochen (1. Remission 18,7; 2. Remission 12,3

	Erkrankungen	1.Rem.	2.Rem.
I.	akute lymphoblastische Leukämie	6	3
II.	akute (nicht differenzierte) Leukämie	16	7
III.	akute myelogene Leukämie	22	9
	1. Myeloblastenleukämie	14	5
	2. Promyelozytenleukämie	3	1
	3. Monozytenleukämie	2	1
	4. myelomonozytäre Mischform	3	2
Gesamt-n=		44(100%)	19(43%)
			9 (21%)

(Tabelle 3) Remissionsraten

Wochen).

30% der Patienten verstarben innerhalb der ersten vier Wochen. Berücksichtigt man nur die übrigen Patienten, so läge die Remissionsrate (n=19) mit 61% über der von 43%.

Um eine Remission einzuleiten, vergingen nach Diagnosestellung mindestens 3 Wochen. Im Schnitt lag die Zeit bei 8 Wochen. Bei vier Patienten konnte eine Remission erst nach 12 (AL), 14 (AML-myeloblastisch), 29 (AML-myelomonozytär) und wiederum nach 12 Wochen (AML-promyelozytär) erzielt werden.

3.9 Überlebenszeiten bei den unterschiedlichen Formen akuter Leukämien:

Von den 44 Patienten, die in dieser Arbeit berücksichtigt werden, konnte nur bei 43 Patienten die Überlebenszeit errechnet werden. Da in einem Fall der genaue Zeitpunkt der Diagnose nicht bekannt war, dieser aber als Beginn für die Überlebenszeit bei akuten Leukämien genommen wird, konnte er nicht berücksichtigt werden. Die Hälfte der Patienten war nach 2,3 Monaten verstorben. Schlüsselt man diese Zeit nach Diagnosen auf, so betrug sie für die Gruppe I (ALL)

4 Monate, für die Gruppe II (AL) 1,5 Monate und für die Gruppe III (AML) 4 Monate (Abb. 7).

Bei der Einteilung der Patienten in solche mit Remission und solche ohne Remission ergibt sich, daß bei Patienten mit Remission nach 10 Monaten 50% verstorben waren, während die Zeit bei den Patienten ohne Remission nur 1,1 Monate betrug. Nach 2 Monaten waren bereits 85% aller Patienten ohne Remission und nach 6 Monaten alle Patienten verstorben. Bei den Patienten mit Remission lebten nach 4 Monaten noch alle, nach 14 Monaten noch 22%. Ein Patient überlebte 17 Monate, ein anderer 22 Monate und ein dritter 42 Monate (Abb. 8).

Berechnet man die mittlere Überlebenszeit der Patienten, so ergab sich für das Gesamtkollektiv eine mittlere Überlebenszeit von 6,3 Monate. Gliedert man nach den drei Gruppen auf, so ergab sich, daß die Patienten mit ALL eine mittlere Überlebenszeit von 3,3 Monaten, die mit einer AL eine von 4,6 und die mit einer AML eine von 8,3 Monaten hatten. Bei der Aufgliederung in Patienten mit bzw. ohne Remission ergaben sich Werte von 12,5 Monaten bei Remission gegenüber 1,7 Monaten ohne Remission.

Rechnet man auch hier alle Patienten ab, die in den ersten 4 Wochen verstarben, so erhöht sich die mittlere Überlebenszeit auf 8,2 Monate. Gliedert man nach den drei Gruppen auf, so hat die ALL jetzt eine mittlere Überlebenszeit von 3,8 Monaten, die AL von 7,4 und die AML von 10,5 Monaten (Vergl. auch Abb. 8).

3.10 Therapie, therapieabhängige Remissionsraten und Überlebenszeiten:

Von den 44 Patienten, die in die hiesige Klinik mit akuter Leukämie aufgenommen worden waren, starben zwei, bevor eine Therapie eingeleitet werden konnte (24 h). Zwei weitere Patienten kamen bereits vorbehandelt in die Klinik. Sie hatten beide zuvor schon ungefähr 3 Wochen lang Prednison bekommen.

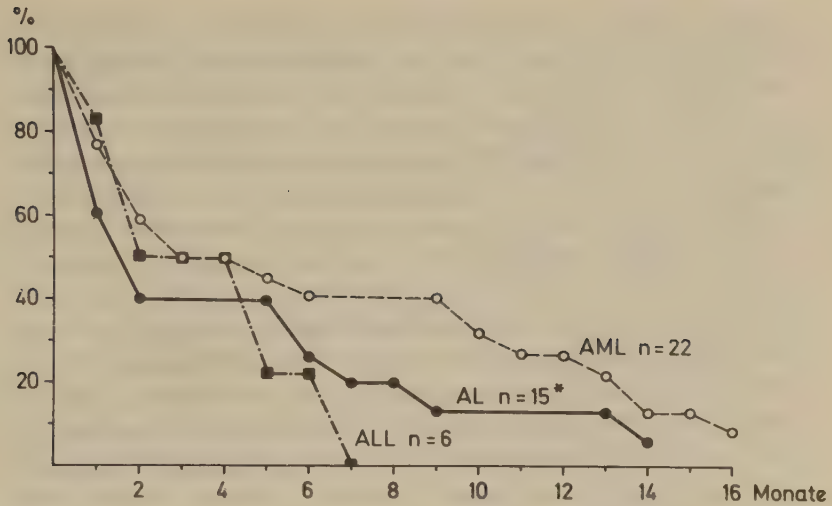


Abb. 7 50%-Überlebenszeit bei verschiedenen Formen der akuten Leukämien

* bei einem Pat. Überlebenszeit nicht bekannt

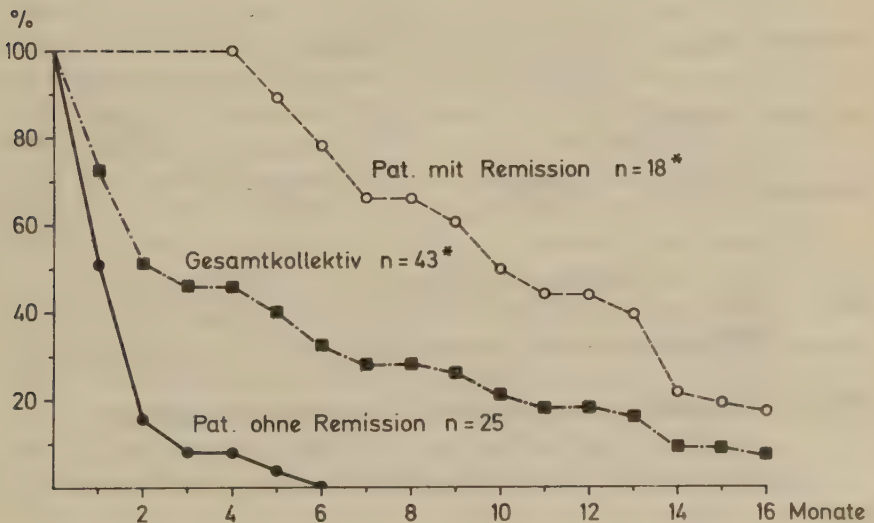


Abb. 8 50%-Überlebenszeit mit und ohne Remission

* bei einem Pat. Überlebenszeit nicht bekannt

Die Therapie zur Erlangung einer Remission bestand in den Jahren 1963 - 66 in einer Kombination von Prednison und 6-Mercaptopurin (je 100 mg/die). In drei Fällen wurde nur mit Prednison behandelt. 1967 wurde dann Vincristin in die Therapie aufgenommen. Es wurde im Intervall ungefähr alle 7 bis 10 Tage (je 1,5 mg) neben Prednison gegeben. 1968 wurde auch Daunomycin und Cyclophosphamid in die Therapie aufgenommen. (Ein Patient wurde zuerst mit Daunomycin (40 mg), dann mit Prednison und 6-Mercaptopurin und Vincristin behandelt. Ein anderer Patient erhielt gleichzeitig Daunomycin und Prednison, ein dritter Patient bekam Cyclophosphamid und Prednison). Erstmals wurde 1968 eine zyclische Behandlung mit Vincristin (1,5 mg) und zweimal Daunomycin (je 40 mg) und Prednison (100 mg) eingeführt (Abb.9).

Diese war in den folgenden Jahren in dieser Klinik die Standardtherapie. Während anfangs dieses Schema nicht im-

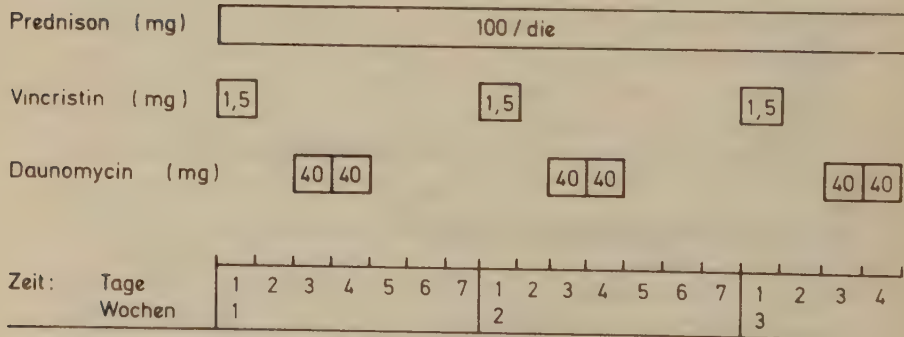


Abb.9 Therapieschema der Med. Univ.-Klinik Marburg

mer gleich zu Beginn der Therapie gegeben wurde, sondern erst nach vergeblicher Therapie mit Prednison und 6-Mercaptopurin, wurde später mit dem Schema gleich nach der Diagnosenstellung begonnen. Stellte sich nach einigen Cyclen keine Remission ein, wurde Cytosin-Arabinosid (120 mg) gegeben, das mit 6-Mercaptopurin (100 mg) oder Thioguanin (50-100 mg) kombiniert wurde. In zwei Fällen wurde zusätzlich L-Asparaginase (6-35.000 E) gegeben.

Die Behandlung eines Rezidives erfolgte in den Jahren 1963 - 68 wiederum durch die Gabe von Prednison und 6-Mercaptopurin, aber auch durch die Gabe von Methotrexat (5 mg). Später (ab 1968) wurde das Rezidiv auch mit Vincristin und Prednison behandelt oder aber mit der alleinigen Gabe von Daunomycin, bevor man die oben beschriebenen Cyclen anwandte. Tägliche Gaben von Cytosin-Arabinosid mit Prednison wurden ab 1969 zum Teil eingesetzt, um eine erneute Remission zu erzielen. Bei einigen Fällen wurde die erneute Induktion einer Remission mit der Kombination Vincristin, Daunomycin, Prednison versucht, in zwei Fällen nach der Vorbehandlung mit Cytosin-Arabinosid bzw. Cytosin-Arabinosid und Thioguanin.

Die Aufrechterhaltung einer Remission (remissionserhaltende Therapie) erfolgte nicht regelmäßig; wenn überhaupt ein Chemotherapeutikum gegeben wurde, so wurden Prednison und 6-Mercaptopurin verwandt. Meistens wurde aber Prednison und 6-Mercaptopurin nach kurzer Dauer der Remission abgesetzt. Bei einem Rezidiv wurde so früh wie möglich wieder mit der Chemotherapie begonnen. Bei einem "beginnenden Rezidiv" wurde nicht immer sofort mit einer erneuten Therapie begonnen, sondern oft bis zu seiner Sicherung gewartet (obwohl retrospektiv der Rezidivbeginn etwas früher anzusetzen ist). Gelegentlich mußte solange gewartet werden, bis beim Patienten subjektive Symptome auftraten. Das erklärt sich zumeist dadurch, daß die Patienten nicht immer unmittelbar überzeugt werden konnten,

daß sie sich einer erneuten stationären Behandlung unterziehen müßten.

Bei sieben Patienten, die in den Jahren 1969 - 1971 neu aufgenommen wurden, wurde durch die zusätzliche Gabe von Polyinosin-cytidyl-Säure (Poly-IC) versucht, eine längere Remissionsdauer zu erzielen.

Die symptomatische Therapie entsprach dem jeweiligen Stand der Möglichkeiten; so wurde z.B. ab 1969 Thrombozytentransfusionen und ab 1972 Faktor XIII gegeben.

Zusammenfassend sind in den Jahren 1963 - 1973 zur Remissionsinduktion verschiedene Therapieschemata angewandt worden, die sich in sechs Gruppen unterteilen lassen (in Klammern die Zahl der erreichten Remissionen):

1. Prednison allein bei 3 Patienten (2 Rem.)
2. Prednison und 6-Mercaptopurin bei 4 Patienten (3 Rem.; 2 Patienten eine 2. Rem.)
3. Prednison, 6-Mercaptopurin und Vincristin bei 5 Patienten (3 Rem.; 2 Patienten eine 2. Rem.)
4. Prednison und Vincristin bei 4 Patienten (2 Rem.)
5. Prednison, Vincristin und Daunomycin bei 22 Patienten 9 Rem., [davon erhielten 7 Patienten in der Remission Poly-IC]; 5 Patienten eine 2. Rem. [alle diese 5 Patienten hatten Poly-IC bekommen])
6. andere Therapieformen bei 4 Patienten:
 - a.) Prednison und Daunomycin (0 Rem.)
 - b.) Prednison und Cyclophosphamid (0 Rem.)
 - c.) Daunomycin (0 Rem.)
 - d.) Cytosin-Arabinosid, Cyclophosphamid und Vincristin (0 Rem.)

Im folgenden werden für die oben aufgeführten Remissionen die mittlere Remissionsdauer aufgeführt und nach 1. und 2. Remission aufgeteilt:

Remissionen:	alle Rem.	1. Rem.	2. Rem.
1. 2 Pat. 2 Rem.	18,0 Wo.	18,0 Wo.	-
2. 3 Pat. 5 Rem.	10,4 Wo.	14,3 Wo.	4,5 Wo.
3. 3 Pat. 5 Rem.	7,6 Wo.	9,0 Wo.	5,5 Wo.
4. 2 Pat. 2 Rem.	10,5 Wo.	10,5 Wo.	-
5. 9 Pat. 14 Rem.	22,2 Wo.	25,4 Wo.	16,2 Wo.
a.) 2 Pat. ohne Poly-IC	4,5 Wo.	4,5 Wo.	-
b.) 7 Pat. mit Poly-IC	25,0 Wo.	31,4 Wo.	16,2 Wo.
6. kein Patient			

Die mittlere Überlebenszeit betrug für die gesamte 1. Gruppe 10,6 Monate, die 2. Gruppe 7 Monate, wobei ein Patient nicht berücksichtigt wurde, bei dem die Überlebenszeit nicht zu berechnen war, die 3. Gruppe 6,1 Monate, die 4. Gruppe 3,3 Monate, die 5. Gruppe 7,6 Monate und die 6. Gruppe nur 16 Tage. Im folgenden werden die mittleren Überlebenszeiten für die einzelnen Gruppen (1-6) noch einmal tabellarisch zusammengestellt und zugleich aufgliedert für Patienten mit und ohne Remission:

Überlebenszeit:	Gesamt	mit Rem.	ohne Rem.
1. Gruppe n=3	10,6 Mnt.	16,0 Mnt.	8 Tage
2. Gruppe n=3	7,0 Mnt.	9,5 Mnt.	1,5 Mnt.
3. Gruppe n=5	6,1 Mnt.	9,5 Mnt.	1,1 Mnt.
4. Gruppe n=4	3,3 Mnt.	6,5 Mnt.	2,5 Tage
5. Gruppe n=22	7,3 Mnt.	14,7 Mnt.	2,1 Mnt.
a.) ohne Poly-IC n= 15	3,4 Mnt.	7,3 Mnt.	2,1 Mnt.
b.) mit Poly-IC n=7	16,8 Mnt.	16,8 Mnt.	-
6. Gruppe n=4	16 Tage		16 Tage

Da die Therapie ungefähr ab 1969 mit dem Therapieschema Prednison, Vincristin und Daunomycin fast einheitlich ist, wurden die Therapiegruppen 1,2,3,4 und 6 (jetzt Gruppe I) der Gruppe 5 (sie entspricht diesem Schema) (jetzt Gruppe II) gegenübergestellt. Gruppe I umfaßte 20 Patienten mit 10 Remissionspatienten (4 Patienten hatten eine zweite Re-

mission). Die Gruppe II hatte 22 Patienten; hier erzielten 9 Patienten eine Remission (5 Patienten hatten eine zweite Remission. (Es soll hier nochmals erwähnt werden, daß 2 Patienten ohne Therapie innerhalb von 24 Stunden nach Einlieferung in die Klinik verstorben waren, so daß sie in keine Gruppe eingeordnet werden konnten. Sie bleiben hier unberücksichtigt).

Die mittlere Remissionsdauer, die auch nach 1. und 2. Remission aufgeteilt wurde, ergibt sich aus folgender Tabelle:

		alle Rem.	1. Rem.	2. Rem.
I. Gruppe	10 Pat. 14 Rem.	10,4 Wo.	12,6 Wo.	5,0 Wo.
II. Gruppe	9 Pat. 14 Rem.	22,2 Wo.	25,4 Wo.	16,2 Wo.

Die mittlere Überlebenszeit für diese beiden Gruppen betrug (ein Patient in der Gruppe I wurde nicht berücksichtigt, da die Überlebenszeit nicht bekannt ist):

Überlebenszeit:	Gesamt	mit Rem.	ohne Rem.
I. Gruppe n=19	5,2 Mnt.	10,3 Mnt.	0,6 Mnt.
II. Gruppe n=22	7,3 Mnt.	14,7 Mnt.	2,1 Mnt.

In Tabelle 4 werden die Remissionsdauer und Überlebenszeiten der Patienten, die überhaupt in die Remission kamen, der Leukämieform und dem Therapieschema gegenübergestellt.

3.11 Verlauf und Tod:

Im Fall einer Remission stiegen definitionsgemäß die Hb-Werte, die Thrombozytenwerte etc. langsam wieder an. Die Blasten verschwanden aus der Peripherie und aus dem Knochenmark. Als Komplikation waren bei 17 (90%) der 19 Patienten mit Remission Infektionen, besonders im Mund-Rachen-Raum (11 = 58%) aufgetreten, die aber beherrscht werden konnten. Über Blutungskomplikationen bei Patienten, die

später eine Remission entwickelten, wurde in den Krankengeschichten nicht berichtet.

Anders bei den Patienten, die nicht in eine Remission kamen oder aber ein Rezidiv entwickelten. Sie bekamen schwere Infektionen bzw. Blutungen, und kamen im allgemeinen durch diese Komplikationen ad exitum. Drei Patienten hatten als Komplikation ihrer Erkrankung eine Meningiosis leucaemica, an der sie verstarben. Zwei weitere Patienten bekamen unter der Steroidtherapie einen Diabetes mellitus.

Alle 44 Patienten waren bis Ende 1973 verstorben. Eine Patientin starb (nach Mitteilung des Gemeindeamtes) 10 Tage nach der Entlassung aus der stationären Behandlung zu Hause. Als Todesursache wurde bei 38 Patienten ein Herz-Kreislaufversagen angegeben, das in 13 Fällen auf eine Sepsis und in weiteren 13 Fällen auf eine Blutung zurückzuführen war. Als häufigster Ausgangsort für die Infektion wurde bei 7 Patienten die Lunge angenommen. Die zum Tode führenden Blutungen erfolgten in 7 Fällen im Gehirn.

3.12 Sektionsbefunde:

Von den 43 Patienten, die in der Marburger Klinik verstorben waren, ist bei 30 Patienten eine Sektion durchgeführt worden, während die Angehörigen der restlichen 13 Patienten eine solche verweigerten. Die Todesursache der Patienten wurde in den Protokollen durchweg bestätigt, wobei oft eine genauere Differenzierung der Infektionen erfolgte. 7 Patienten hatten eine Bronchopneumonie, weitere 3 Patienten hatten eine nekrotisierende Enteritis und Colitis. Bei 3 Patienten fanden sich Nierenabszesse. Ein Patient hatte eine eitrige Meningitis, ein anderer eine ulceröse Stomatitis. Als Erreger wurde fünfmal *Candida albicans* angegeben. In zwei Fällen war es *E. coli* und in einem anderen Fall ein gramnegativer Erreger. Eine Anzüchtung der Erreger erfolgte aber nicht regelmäßig, so daß das angegebene Spektrum nicht repräsentiv

sein muß.

Drei Patienten hatten ein akutes Nierenversagen. Ein Hirnödem fand sich bei 7 Patienten, ein Lungenödem bei 4 Patienten, 2 Patienten wiesen beides auf. Ein Patient hatte bei der Sektion eine generalisierte Lymphknotenvergrößerung, die sich nach der stationären Aufnahme entwickelt hatte.

18 Patienten hatten eine hämorrhagische Diathese. Infiltrate von leukämischen Zellen in parenchymatösen Organen fanden sich bei 17 Patienten. Dabei hatten 5 Patienten Infiltrate in Leber, Milz und Gehirn (und zusätzlich in den Lymphknoten), weitere 5 hatten Infiltrate in der Leber, Milz (und Lymphknoten), 3 Patienten hatten nur Infiltrate in der Leber, je ein Patient im Gehirn bzw. den Nieren. 2 Patienten hatten Infiltrate in der Leber, der Milz und den Nieren. Bei der Aufschlüsselung nach Diagnosen ergibt sich, daß jeweils ungefähr ein Drittel der Patienten eines Leukämietyps leukämische Infiltrate hatte.

Nr.: aus Pat.-Ver- zeichnis	Typ der Leukämie	Therapie- schema	Dauer 1.Rem.	Dauer 2.Rem.	Überle- benszeit
34	ALL	4	19 Wo.	-	7,0 Mnt.
5	ALL	5 a	3 Wo.	-	5,0 Mnt.
15	ALL	5 b	4 Wo.	-	4,5 Mnt.
33	AL	1	32 Wo.	-	22,0 Mnt.
20	AL	2	24 Wo.	-	13,5 Mnt.
22	AL	2	15 Wo.	5 Wo.	+
36	AL	2	3 Wo.	4 Wo.	5,5 Mnt.
23	AL	3	17 Wo.	6 Wo.	6,5 Mnt.
38	AL	3	4 Wo.	-	9,0 Mnt.
34	AL	4	2 Wo.	-	6,0 Mnt.
4	AML	1	4 Wo.	-	10,0 Mnt.
40	AML	3	6 Wo.	5 Wo.	13,0 Mnt.
42	AML	5 a	6 Wo.	-	9,5 Mnt.
7	AML	5 b	30 Wo.	-	11,0 Mnt.
11	AML	5 b	18 Wo.	8 Wo.	17,0 Mnt.
27	AML	5 b	27 Wo.	6 Wo.	16,0 Mnt.
32	AML	5 b	15 Wo.	9 Wo.	14,0 Mnt.
35	AML	5 b	102 Wo.	52 Wo.	42,0 Mnt.
41	AML	5 b	24 Wo.	6 Wo.	13,5 Mnt.

+ keine An-
gabe, da
Krankenblatt
mit dem Krank-
heitsbeginn
fehlt.

(Tabelle 4) Patienten mit Remission

4 Diskussion:

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit ist der Versuch unternommen worden, die Patienten, die von 1963 - 1975 in der Medizinischen Univ. Klinik Marburg mit einer akuten Leukämie behandelt worden sind, zusammenzufassen. Ziel dieser Zusammenstellung war eine kritische Bewertung von Diagnostik und Therapie. Bei einer Gesamtzahl von 44 erfaßten Patienten mußte von vornherein mit Schwierigkeiten gerechnet werden, da eine Aufsplitterung dieses Gesamtkollektivs in Untergruppen nach der Form der Leukämie, nach dem Behandlungsschema und evtl. nach dem Behandlungszeitpunkt möglicherweise zu so kleinen Untergruppen führen würde, daß eine statistische Berechnung anhand des Materials dann nicht mehr möglich würde. Andererseits gaben die bei der akuten Leukämie sehr klaren Definitionen für Diagnose, Subtypenklassifikation, Remissionskriterien, Remissionsdauer und Überlebenszeit von vornherein eine gute Möglichkeit zu einer sinnvollen kritischen Betrachtung des erfaßten Patientengutes.

Die Zahl der erfaßten 44 Patienten mit gesicherter akuter Leukämie muß als vollständig angesehen werden. Die primär erfaßte Zahl von Krankengeschichten lag höher. Bei der kritischen Durchsicht der morphologischen Präparate mußten jedoch einige Patienten, bei denen sich der Verdacht auf eine Leukämie nicht mit letzter Sicherheit bestätigen ließ, ausgeschlossen werden. Die Möglichkeit, daß Patienten unberücksichtigt blieben, kann aber nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden; zumindest lagen jedoch kein Anhaltspunkte dafür vor, daß weitere Patienten, deren Krankengeschichten etwa nicht auffindbar waren, noch in der Medizinischen Klinik an akuter Leukämie behandelt worden sind.

Daß bei jeder retrospektiven Arbeit einzugehende Risiko einer unvollständigen Erfassung bestimmter Para-

meter wurde auch bei dieser Zusammenstellung in Rechnung gestellt. Tatsächlich waren die aufgefundenen Krankenblätter in ihrer Vollständigkeit unterschiedlich; die Anzahl und der Zustand der morphologischen Präparate schwankte sehr. Allerdings ergibt die später getroffene Einteilung in akute myelogene, lymphoblastische und "nicht näher differenzierte" Leukämien einen zu hohem Anteil der letzten Gruppe; es hat sich dabei nämlich nicht immer um entdifferenzierte Formen gehandelt, in diese Gruppe mußten auch diejenigen Patienten eingeordnet werden, bei denen die zytochemische Eingruppierung nicht sicher war bzw. nicht nachvollzogen werden konnte.

Die Übernahme von Einzeldaten aus den Krankengeschichten mit Hilfe eines eigens entworfenen sechsseitigen Formblattes hat sich prinzipiell bewährt: Für die meisten erwähnenswert scheinenden Befunde und Vermerke im Krankenblatt wurden entsprechende Rubriken im Formblatt getroffen; unnötige Informationsverluste blieben somit aus. Andererseits erwiesen sich die umfangreichen Formblätter als noch zu wenig übersichtlich, um bereits als endgültige Darstellung dienen zu können. Zusammenstellungen nach einzelnen Parametern, anhand derer die Fälle untereinander zu vergleichen waren, wurden erwartungsgemäß notwendig. Es schien deshalb sinnvoll,

1. Übersichten, Graphiken oder Statistiken für einzelne Parameter anzufertigen und
2. für jeden einzelnen Patienten eine Befund- Therapie-Synopsis mit in die Arbeit aufzunehmen. Nur diese Art der Erfassung der einzelnen Fälle bot eine ausreichende Gewähr, die erfaßten Fälle im Rahmen späterer, erweiterter Statistiken erneut mit einzubeziehen, ohne jeweils die Gesamtheit der primären Unterlagen nochmals ausziehen zu müssen.

Das Problem der subjektiv gewichtenden Krankenblattextraktion wurde durch die relativ strengen vorher in Form

des Erfassungsbogens festgelegten Fragestellungen weitgehend eliminiert.

Größere Schwierigkeiten als bei der Erfassung der relativ gut fixierbaren Daten ergaben sich bei der morphologischen Diagnostik. Die Schwierigkeiten resultierten im wesentlichen daraus, daß kein frisches Untersuchungsmaterial mehr zur Verfügung stand und die Befunde aufgrund der vorliegenden bereits gefärbten Präparate nachzuerheben waren. Es wurde der Versuch unternommen, a priori subjektive Beurteilungskriterien soweit wie möglich auszuschalten dadurch, daß für jede Leukämieform zahlreiche morphologische Charakteristika (Tabelle 1) fixiert wurden. Dennoch läßt sich prinzipiell nicht mit letzter Sicherheit ausschließen, daß hier subjektive Kriterien Eingang fanden. Bei der getrennten Untersuchung durch mehrere Hämatologen konnten jedoch übereinstimmende Diagnosen verzeichnet werden.

Es wurde festgestellt, daß der Großteil der Patienten mit akuter Leukämie entsprechend dem Einzugsgebiet der Med.-Klinik aus einem ländlichen Milieu stammte. Aus der Literatur ist bekannt, daß eine ländliche Gebietsstruktur einen Einfluß auf die Leukämie-Inzidenz haben soll (HEWITT, 1955, MAIROSE, 1945).

Für unser Gesamtkollektiv ergab sich ein mittleres Lebensalter bei Diagnosestellung von 41,3 Jahren. Insgesamt verteilten sich die Patienten jedoch auf einen großen Lebenszeitraum zwischen dem 14. (in der Med. Klinik werden Patienten ab dem 14. Lebensjahr aufgenommen) und 77. Lebensjahr. Die im 4. und 6. Lebensjahrzehnt auftretenden Gipfel heben sich von den anderen Jahrgängen nicht signifikant ab, so daß eine Häufung der Fälle von akuter Leukämie in einem bestimmten Lebensalter sich anhand unseres Patientenkollektivs nicht nachweisen ließ. Dagegen ist aus der Literatur bekannt, daß - abgesehen vom Kindesalter - das späte 2. und frühe 3. Lebensjahrzehnt, bei

sonst gleichmäßiger Verteilung, bevorzugt werden (BEGEMANN, 1970, FRAUMINI, 1967).

Die Zusammenstellung unseres Kollektivs läßt erkennen, daß die Erhebung der Familienanamnese im allgemeinen keine wesentlichen Hinweise auf die bei dem Patienten vorliegenden Erkrankungen gibt. Nur bei zwei Patienten ergaben sich in der Familienanamnese Hinweise auf das Vorliegen einer möglicherweise neoplastischen Blut-erkrankung. Einmal wurde eine Panmyelopathie angegeben, bei der zumindest retrospektiv das Vorliegen einer aleukämischen Leukämie nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann; im anderen Falle hat es sich um eine Leukämie gehandelt, die gut dokumentiert ist. (LEHMANN, 1972) beschreibt ebenfalls solche seltenen Zusammenhänge. Der Patientenanteil mit Tumoren in der Familienanamnese lag mit 18% über dem sonst zu erzielenden Durchschnitt. (GROSS, 1968)

Das Spektrum der eigenen Vorerkrankungen der erfaßten Patienten ist insofern auffällig, als daß mit 8 Patienten 18% eine hämatologische Vorerkrankung angaben, die im wesentlichen als Anämie oder Panmyelopathie bezeichnet wurde. Daß es sich dabei um nicht erkannte Formen einer Leukämie gehandelt hat, ist wegen der mit bis zu 5 Jahren relativ langen Verlaufszeit nicht anzunehmen. Es muß an dieser Stelle aber diskutiert werden, ob zumindest einige dieser Vorerkrankungen im Sinne einer Prä-leukämie (BLOCK, 1953, DAMESHEK, 1964) aufzufassen sind. Alle anderen Vorerkrankungen in unserem Patientenkollektiv entsprachen in etwa dem, was bei einem unausgewählten Patientengut in der Synopsis der eigenen Anamnesen zu erwarten ist.

Die zur Diagnose führenden Leitsymptome waren in 41% der Fälle Blutungen (besonders häufig des Zahnfleisches), gehäufte Infektionen (32%) und gelegentlich Lymphknotenvergrößerungen. Üblicherweise gingen die dadurch bedingten Beschwerden nur ein bis zwei Wochen der Diagno-

sestellung voraus, in drei Ausnahmefällen bestanden jedoch Anamnesen von 3 - 6 Monaten, während bei denen Infektionen bestanden hatten. Seltene "Leitsymptome" bzw. Krankheitszustände, unter denen die Leukämie diagnostiziert wurde, waren eine Tablettenintoxikation, ein Kreislaufkollaps, der Verdacht auf einen Milzinfarkt und eine Schwangerschaft sowie Schleimhautschwellungen.

Abgesehen von den Beschwerden, die häufig den Aufnahmeanlaß boten, traten unter den subjektiven Symptomen Müdigkeit als Ausdruck der Anämie und Schweißneigung (OBRECHT, 1972) sowie Knochenschmerzen in den Vordergrund. Die Schweißneigung ging nicht parallel mit Fieber oder Infektionen, sie ist vielmehr als unspezifisches Zeichen einer schweren Allgemeinerkrankung zu werten. Der in 21% angegebenen Knochenschmerz kann nicht unmittelbar auf die Markinfiltration bezogen werden, wie das bei der Mehrzahl der kindlichen Leukämien der Fall ist (BENGTSOHN, 1970, WILLIAMS, 1972); vielmehr konnten im einzelnen Gelenkschmerzen und Druckschmerzen von Phalangialknochen, Wirbelkörpern, aber auch Plattenknochen differenziert werden.

Im Vordergrund der objektivierbaren allgemeinen Pathologika standen bei stationärer Aufnahme eine klinisch auffällige Blässe und eine sich unterschiedlich manifestierende hämorrhagische Diathese in etwa 2/2 der Fälle. Hier finden sich in der Literatur (BEGEMANN, 1970) auch höhere Prozentsätze angegeben. Diese Differenz mag sich aus der z.T. recht frühen Diagnosestellung, z.B. besonders Patienten mit anderen Erkrankungen und deswegen enger ärztlicher Kontrolle, erklären, und zwar zu einem Zeitpunkt, als die Erkrankung sich noch im Beginn der Entwicklung befand. Lymphknotenvergrößerung gelangten in Form einzelner, multipler oder generalisierter Lymphome bei insgesamt 48% der Patienten und damit häufiger als erwartet (BEGEMANN, 1970) zur Beobachtung. Dabei muß von

der Annahme ausgegangen werden, daß durchaus nicht alle diese Lymphome spezifisch hinsichtlich der leukämischen Grunderkrankung, sondern oftmals sicherlich auch Reaktionen einer regionalen oder allgemeinen Infektion waren. Es finden sich jedoch keine Vermerke über histologische Untersuchungen solcher Lymphknoten in den Krankenblättern.

Am Respirations-, Zirkulations- und Digestionstrakt wurden nur vereinzelt pathologische Befunde erhoben: Nur wenige Patienten (3) hatten bereits bei der Aufnahme eine Pneumonie oder Pleuritis; nur wenige (4) einen Befund über dem Herzen, wobei die nachgewiesenen Tachykardie und der Befund eines Systolikums als anämiebedingt angesehen wurden; bei sonst unauffälligem Gastrointestinaltrakt wurden jedoch in etwas mehr als der Hälfte der Fälle eine Splenomegalie, bei knapp der Hälfte eine Hepatomegalie und bei nur einem Fünftel der Patienten eine Hepatosplenomegalie festgestellt; sie stehen offensichtlich mit der Grunderkrankung direkt in Zusammenhang.

Am wichtigsten für die Diagnosestellung sind die Auswertung des Blutbildes und die Thrombozytenzählung. Durch den neoplastischen Prozeß kommt es zu einer Verdrängung der normalen Erythro- und Thrombopoese im Knochenmark; daraus entstehen Anämie und Thrombopenie. Durch die Ausschwemmung der pathologischen Zellen in das periphere Blut kommt es zum Teil zu einer Erhöhung der Leukozytenzahl (oftmals ist die Gesamtleukozytenzahl aber auch erniedrigt), aber immer zu Veränderungen im Differenzialblutbild.

Die bei den objektiven Aufnahmesymptomen bei 66% der Patienten gefundene Blässe der Schleimhäute wurde bei der Untersuchung des roten Blutbildes bestätigt. Bis auf fünf Patienten, die mehr als 12 g% Hämoglobin (Grenze nach den Remissionskriterien) hatten, konnte bei 89% eine deutliche Anämie nachgewiesen werden. Die Unterschie-

de der Hämoglobin- und Erythrozytenwerte bei den einzelnen Subtypen sind zu gering, als daß daraus ein Schluß auf eine Bevorzugung eines Typus gezogen werden kann. Durch die gleichförmige Verminderung sowohl des Hämoglobins als auch der Erythrozytenzahl konnte die auch in der Literatur angegebene normochrome Anämie bestätigt werden (BOWIE, 1962, BEGEMANN, 1970).

Bei der Beurteilung des weißen Blutbildes ergab sich einerseits eine deutliche Erhöhung der Leukozytenzahl im Mittel, andererseits aber waren nicht alle Patienten "leukämisch". So hatten 26% der Patienten eine Leukopenie und bei 14% fanden sich Werte im Normbereich. Die aleukämische Form ist in etwa so häufig wie bei Wintrobe (1967) und Begemann (1970). Die Schwankungen der Mittelwerte bei den Subtypen (myelogen, lymphoblastische, "nicht näher differenzierte" Leukämie) ist auch hier sehr gering.

Die Retikulozytenzahlen waren im allgemeinen normal, nur bei 16% gab es eine leichte Anhebung (maximal 100%). Es wurden hier also Werte wie bei einer ausgeprägten Hämolysen nicht erreicht. Bemerkenswert ist in fünf Fällen das völlige Fehlen von Retikulozyten, die auf eine absolute (sekundäre) Erythropoeseinsuffizienz schließen läßt.

Wie in der Literatur wurde in ca. 90% der Fälle eine Thrombopenie nachgewiesen. Anfänglich noch normale oder nur leicht erniedrigte Thrombozytenwerte (bis 100.000/mm³) sind bei der akuten Leukämie als Erstbefunde bei der Aufnahme zwar selten, lassen einen Ausschluß dieser Diagnose aber nicht zu. Die Unterteilung des Gesamtkollektivs läßt eine stärkere Ausprägung der Thrombopenie bei der akuten lymphoblastischen Leukämie vermuten. Die geringe Gruppengröße läßt eine statistische Sicherung dieser Annahme aber nicht zu. Auch Begemann (1970) sah in seinem Krankengut diese Tendenz.

Das Differenzialblutbild ist die wichtigste Untersuch-

ung, die fast immer schon allein zur Diagnose einer akuten Leukämie führen kann. Dabei ist neben den typischen Zellveränderungen oft eine charakteristische Veränderung der Verteilung der Zellen zu beobachten. Neben wenigen ausgereiften Zellen kommen die unreifen Blasten vor, Übergangsformen fehlen. Dieser Hiatus leukaemicus wurde bei 55% der erfaßten Patienten deutlich. Direkte Zahlen aus der Literatur sind nicht bekannt, obwohl hier immer von "sehr häufig" gesprochen wird. Als Grund für das zum Teil vorhandene Fehlen eines typischen Hiatus leukaemicus in den Krankenblättern konnte eine hochgradige aleukämische Verlaufsform und eine primäre Mißdeutung von Mikromyeloblasten als Lymphozyten eruiert werden; bei drei Patienten mit Promyelozytenleukämie war ein Hiatus nicht zu erkennen. Die bei fünf Patienten gefundene absolute (3) und relative (2) Lymphozytose (45 - 98%) kann einmal auf eine schon über Wochen bzw. Monate (3 Patienten) bestehende Infektionskrankheit zurückgeführt werden. Zum anderen könnte eine Fehldeutung der Zellen bei der ersten Durchsicht dafür verantwortlich sein; es könnte sich bei den als Lymphozyten aufgefaßten Zellen auch um Mikromyeloblasten gehandelt haben.

Die Beurteilung des Differenzialblutbildes brachte in allen Fällen mit Ausnahme der hochgradig aleukämischen Formen bereits die Diagnose der akuten Leukämie, selbst wenn in einigen Fällen eine zweite Auswertung durch einen hämatologisch versierten Arzt dazu notwendig war. In den restlichen Fällen war das Sternalmark zur Diagnosestellung unerläßlich. Bei fast der Hälfte der Patienten konnte nach dem üblichen peripheren Blutbild auch bereits der Typ der Leukämie festgelegt werden. Das änderte natürlich nichts an der prinzipiellen Durchführung von Sternalmarkspunktionen und zytochemische Differenzierungen.

Die bei 82% der Patienten z.T. starke Erhöhung der Blut-

körpersenkungsgeschwindigkeit (BSG) kann in der Literatur nicht bestätigt werden. Gross (1973) gibt eine nur mäßige Abweichung von der Norm an. Da einerseits nur wenige Patienten bei der Aufnahme eine Infektion hatten, andererseits das Gesamteiweiß zwar leicht erniedrigt war (die Serumelektrophorese aber nicht so regelmäßig gemacht worden ist, als daß sie jetzt ausgewertet werden könnte), kann die Ursache für die BSG-Erhöhung nicht mit Sicherheit angegeben werden.

Die Elektrolyte Natrium und Kalium lagen in der Norm. Veränderungen werden erst therapiebedingt erwartet. Andere Elektrolyte wie Kalzium und Phosphat wurden regelmäßig nicht bestimmt.

Die Serumtransaminasenwerte, insbesondere der SGOT, fanden sich bei 45% der Patienten leicht erhöht.

Die leichte Erhöhung von Kreatinin und Harnstoff sowie ein veränderter Urinstatus lassen auf eine Mitbeteiligung der Nieren bei der Grunderkrankung schließen. Veränderungen der Harnsäurewerte waren bei der Erstaufnahme im allgemeinen nicht zu beobachten; ihnen kommt im späteren Krankheitsverlauf eine größere Bedeutung zu.

Da ein Gerinnungsstatus bei der Aufnahme der Patienten nur bei wenigen durchgeführt worden war, können hier keine Aussagen gemacht werden. Ein von mehreren Autoren (ROSENTHAL, 1963, BAKER, 1964, DIDISHEIM, 1964) beschriebener Mangel an gerinnungsaktiven Plasmaproteinen (besonders Faktor XIII) wurde auch in dieser Klinik bei Patienten mit einer akuten Leukämie festgestellt (EGBRING, 1972).

Das EKG und die Röntgenuntersuchung brachten keine neuen zusätzlichen Befunde. Die bei 41% unserer Patienten gefundene Erregungsrückbildungsstörung ist wohl auf die Anämie zurückzuführen. Alle anderen EKG-Befunde sind nicht gehäuft vorkommende Nebenfunde, wie sie in jedem anderen Kollektiv auch gefunden werden. Sie stehen mit

der Grunderkrankung nicht unmittelbar im Zusammenhang.

Eine Osteoporose bzw. Osteolysen wie sie Begemann (1970) angibt, konnte in keinem Fall nachgewiesen werden.

Bei 19 der 44 Patienten mit akuter Leukämie konnten Remissionen induziert werden. Die Remissionsquote lag also bei 43% und damit in dem Bereich, der von größeren hämatologischen Zentren mit größeren Patientenzahlen für die letzten Jahre mit 40 - 50% angegeben wurde. In dem entsprechenden Vergleichszeitraum sind an der Marburger Klinik auch Therapieschemata (Mono- und Polychemotherapie) angewandt worden wie in den Vergleichszentren (HENDERSON, 1969, WIERNIK, 1970).

Unter den 31 Patienten, die die ersten vier Wochen nach Diagnosestellung überlebten, betrug die Remissionsquote sogar 61%. Vergleichsweise geben Clarkson (1972), Crowther (1973) und Freireich (1970) bei mindestens 4 - 6 wöchigem Überleben Remissionsraten von 71 - 87% an.

Fast die Hälfte der Patienten mit einer Remission konnten nach einem Rezidiv in eine Zweitremission gebracht werden (47% der Erstremissionen). Hierfür fehlen zumeist entsprechende Vergleichszahlen in der Literatur, da dort über die erste hinausgehende Remissionen der Erstremission hinsichtlich der Gesamtremissionsdauer zumeist hinzugerechnet werden. (Arbeiten, in denen keine festen Remissionskriterien angegeben sind, werden hier aus dem Vergleich ausgeschlossen; dergleichen Arbeiten, in den "Teilremissionen" Berücksichtigung fanden.) Eine dritte Remission konnte bei keinem der 44 Patienten erzielt werden.

Die Remissionsquoten für akute lymphoblastische, myelogenen und "nicht differenzierte" Leukämien unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß die Untergruppen nach Aufteilung des Gesamtkollektivs so klein ausfallen mußten, daß von vornherein an einer statistischen Sicherbarkeit dieser Unterschiede hatte gezweifelt werden müssen.

Bei den 19 Patienten mit Remissionen konnten insgesamt 28 Remissionen beobachtet werden. Die Remissionsdauer schwankte sehr: Sie betrug 2 bis 102 Wochen. Dabei haben wir eine mindestens 2-wöchige Remissionsdauer als Remissionskriterium angenommen.

Die mittlere Remissionsdauer betrug 16,2 Wochen und liegt damit im Bereich der mit 15,1 (ABBREDERIS, 1973) bzw. 15 (ELLISON, 1959) bzw. 18 Wochen (ELLISON, 1959) angegebenen Größenordnung. Für ein Kollektiv mit nur akuter myelogenen Leukämie wurden aber auch mittlere Remissionsdauern bis zu 30 Wochen (ELLISON, 1968) angegeben. Es ist zu beachten, daß es sich bei der vorliegenden Remissionsdauer von 16,2 Wochen zunächst einmal um einen Durchschnittswert für die Gesamtheit der 19 Patienten mit Remissionen handelt. Eine Aufteilung dieser Gruppe nach der Leukämieform und nach dem Behandlungsschema wäre erforderlich, um sinnvolle Vergleiche anstellen zu können. Dadurch werden die Untergruppen aber wiederum sehr klein. Eine zweite Einschränkung erfährt die Interpretation der 16,2-wöchigen, durchschnittlichen Remissionsdauer dadurch, daß - entgegen einigen Literaturstellen - auf eine Zurechnung zweiter Remissionen zur Dauer der Erstremission verzichtet wurde. Die Dauer der Erstremissionen allein betrug durchschnittlich 18,7 Wochen, wohin,egen die Durchschnittsdauer der Zweitremissionen mit 12,3 Wochen um etwa $\frac{1}{3}$ kürzer war. Für die Untergruppe der 9 Patienten mit Remissionen einer akuten myelogenen Leukämie errechnet sich die durchschnittliche Remissionsdauer (für 1. und 2. Remission) auf 21,1 Wochen, für die erste Remission beträgt die Durchschnittsdauer sogar 25,8 Wochen. Rechnete man die Zeiträume der Zweitremissionen denen der Erstremissionen hinzu, so ergäbe sich für die 9 Patienten eine durchschnittliche Remissionsdauer von 35,1 Wochen, obwohl $\frac{1}{3}$ dieser Patienten keine 2. Remission hatte. Die anderen Untergruppen

sind zu klein und - im Falle der "nicht differenzierten" akuten Leukämien - zu inhomogen, um hier sinnvoll weitere Berechnungen und Vergleiche anstellen zu können.

Die mittlere Überlebenszeit seit Diagnosestellung für das Gesamtkollektiv betrug 6,3 Monate; dieser Wert gibt jedoch nur wenig Information, da in diese Rechnung alle Patienten eingeschlossen werden, gleichgültig, ob sie kurz nach der stationären Aufnahme verstarben oder 42 Monate überlebten. Schon wenn die Patienten, die die ersten 4 Wochen nicht überlebten ausgesondert werden, ergibt sich eine Verlängerung der mittleren Überlebensdauer auf 8,2 Monate.

Wichtiger sind die nach Untergruppen der akuten Leukämie differenzierten mittleren Überlebenszeiten, die bei der myelogenen Form mit 8,3 Monaten am günstigsten und bei der lymphoblastischen Form mit 3,3 Monaten (nur 6 Patienten in 10 Jahren, drei verschiedene Therapieschemata) am ungünstigsten liegen. (Die entsprechenden Werte bei Aussonderung der in den ersten 4 Wochen Verstorbenen betragen 10,5 bzw. 3,8 Monate). Diese Werte liegen etwa im Bereich derer, die sich in der Literatur finden (ABBREDERIS, 1973, MANGALIC, 1966, HENDERSEN, 1968, CROWTHER, 1972). Henderson (1969) gibt für seine eigenen Kollektive - besonders für die ALL, die mit 11 Monaten eine bessere Prognose als die AML - günstigere Zahlen an.

Entscheidend aber ist eine Differenzierung der Überlebenszeiten bei Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, und solchen, die ansprechen, d.h. die in eine Vollremission gelangen: Die erstgenannte Untergruppe unterscheidet sich in der Lebenserwartung nicht wesentlich von früheren unbehandelten Vergleichskollektiven (TIVEY, 1954, BURCHENAL, 1965) (mittlere Überlebenszeit für alle akuten Leukämieformen unbehandelt etwa 3 Monate); in unserem Kollektiv betrug die mittlere Über-

lebenszeit nur 1,7 Monate, bei Crowther (1972) nur einen Monat. Diese ungünstige Zahl wird durch einige Patienten mitbedingt, die sehr kurz nach der Klinikaufnahme verstarben und bei denen eine Therapie zum Teil nicht mehr eingeleitet werden konnte.

Bei den Patienten, bei denen überhaupt eine Remission zu erreichen ist, rechnet man dagegen mit einer mittleren Überlebenszeit in einem nicht differenzierten Patientengut von nahezu einem Jahr (WILLIAMS, 1972, WIERNIK, 1970, CROWTHER, 1972). In unserem Kollektiv von Patienten, die eine Remission erlangten, betrug die mittlere Überlebenszeit 12,5 Monate.

Ein ähnliches Bild ergaben die 50% oder 25%- Überlebenszeiträume. Die Patienten ohne Remission waren nach 1,1 Monaten zu 50%, nach 2 Monaten zu 85% und - wie auch aus der Literatur (s.o.) bekannt - nach 6 Monaten alle verstorben.

Dagegen lebten von den Patienten mit Remissionen nach 4 Monaten noch 100%, nach 10 Monaten noch 50%, nach 14 Monaten noch 22%. Das entspricht etwa den günstigsten Angaben in der Literatur (WIERNIK, 1970) von einer etwa 25%- Überlebensrate nach 16 Monaten.

Trotz der zu erwartenden kleinen Untergruppen bei einer Aufteilung des Gesamtkollektivs - entsprechend der unterschiedlichen angewandten Therapieschemata - wurde der Versuch unternommen, auf diesem Wege eine Beurteilungsmöglichkeit für die Therapieformen zu finden.

Aus vielen Einzelpublikationen ist der allgemeine Eindruck der Autoren zu entnehmen, daß die Remissionsrate mehr als die Remissionsdauer von der verwandten Therapie abhänge, ohne daß dafür exakte Zahlen zu gerade dieser Fragestellung angegeben werden (HENDERSON, 1969, WILLIAMS, 1972, u.a.). Die Remissionsdauer hängt demnach offensichtlich mehr vom Typ der akuten Leukämie und der remissionserhaltenden oder remissionsreinduzierenden The-

rapie ab. Im folgenden soll versucht werden festzustellen, in wie weit diese allgemeinen Tendenzen an unserem Krankengut verifizierbar waren.

Die Gruppen der Patienten, die nur mit 1. Prednison (n=3), mit 2. Prednison und 6-Mercaptopurin (n=4), mit 3. Prednison, 6-Mercaptopurin und Vincristin (n=5), 4. mit Prednison und Vincristin (n=4) und mit 6. vier anderen Therapieschemata (n=4) behandelt wurden, sind sehr klein. Außerdem geht der Anteil der lymphoblastischen und der myelogenen Formen in diesen 5 Gruppen von 0 bis 25% und von 0 bis 66%. Kleinheit und Inhomogenität der 5 Gruppen erlauben also sinnvollen Aussagen im Sinne eines Therapie-Vergleichs.

Die Gruppe der 22 Patienten, die mit Prednison, Vincristin und Daunomycin (Schema 5) behandelt wurden, weist eine Remissionsrate von 41% auf; diese liegt im Rahmen der Remissionsraten für das Gesamtkollektiv. Die 16 Patienten mit akuter myelogener Leukämie, die nach diesem Therapieschema behandelt wurden, hatten eine Remissionsrate von 44%.

Die durchschnittliche Überlebenszeit der Patienten, die mit den Therapieschemata 1-4/6 (s.o.) behandelt wurden (5,2 Monate), unterscheidet sich nicht signifikant von der der Patienten, die Prednison, Vincristin und Daunomycin (Schema 5) erhielten (7,3 Monate). Dagegen war die durchschnittliche Remissionsdauer der mit Schema 5 behandelten Patienten mit 22,2 Wochen mehr als doppelt so lang, wie die der nach Schema 1-4/6 behandelten Patienten.

Sondert man aus dem Kollektiv der 22 mit Schema 5 behandelten Patienten diejenigen mit myelogener Leukämie aus, so ergeben sich für diese Untergruppe eine mittlere Überlebenszeit von 9,1 Monaten (n=6) und eine mittlere Remissionsdauer von 25,3 Wochen (n=6). Möglicherweise ist diese besonders lange Remissionsdauer auf die Gabe

von Poly-IC in der Remission zurückzuführen. Vor diesem Polymukleotid wird angenommen, daß es mit einem Virusbefall von Zellen interferiert, u.z. über eine Stimulation der Interferonproduktion. Unter der Annahme, daß ein Virusbefall von Blutzellen und Knochenmarkszellen auch bei der Leukämie des Menschen eine Rolle spielt, wie das z.B. von bestimmten Mäuseleukämien her bekannt ist, wäre diese Wirkung evtl. zu erklären (s.o., MATHE, 1970, SODOMANN, 1972).

Aus der Gruppe der nach Schema 5 behandelten Patienten heben sich die 7 Patienten, die in der Remission Poly-IC erhielten, durch eine besonders günstige Überlebenszeit von 16,8 Monaten durchschnittlich aus.

Neben diesen Parametern erscheint es - schon aus humanitären Überlegungen heraus - nicht unwichtig zu ermitteln, ein wie hoher Anteil der Gesamtüberlebenszeit von den Patienten in Remission verbracht wird. Im Mittel betrug der Anteil der Remissionen an der Überlebenszeit bei den 19 Patienten 40% der Gesamtzeit. Die Zahl liegt für die Untergruppe der Patienten mit akuter myelogener Leukämie mit 45% nicht wesentlich günstiger. Einzige die Patienten, die in der Remission mit Poly-IC behandelt wurden (6 AML, 1 ALL) hatten mit 53% einen höheren Remissionsanteil an der Überlebenszeit.

Somit scheinen das Schema 5 (s.o.) und die Gabe von Poly-IC in der Remission in der Beobachtungszeitraum die günstigsten Ergebnisse gezeigt zu haben und zwar weitgehend unabhängig von der Form der akuten Leukämie.

Die Todesursache war bei einem Drittel der Patienten Blutungen und bei einem weiteren Drittel Infektionen. Bei dem Rest der Patienten waren andere Ursachen vermerkt. Die 10 durchgeführten Sektionen bestätigten stets die klinische Diagnose einschließlich der Todesursache, erbrachten oft aber eine genauere Lokalisation der Blutungen oder Infektionen; unter letzteren sind vor allem

7 Bronchopneumonien, 3 Enteritiden (z.T. nekrotisierend), 3 Nierenabszesse, eine eitrige Meningitis und 5 Fälle einer Candidiasis hervorzuheben. Die Blutung war siebenmal cerebral lokalisiert (etwa 1/4 der seziierten Verstorbenen). Leukämische Infiltrate fanden sich (neben dem Knochenmark) in Leber, Milz, Hirn(häuten) und Nieren bei insgesamt ca. 1/3 der Patienten. Diese Befunde waren nach der Literatur (BEGEMANN, 1970, FRITZ, 1959, WETHERLEY-MEIN, 1956) zu erwarten.

5 Zusammenfassung:

In den Jahren 1963 - 1973 wurden in der Medizinischen Universitätsklinik, Marburg, 44 Patienten mit einer akuten Leukämie (6 Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie, 16 mit akuter "nicht näher differenzierter" Leukämie und 22 mit einer akuten myelogenen Leukämie, davon 14 mit akuter Myeloblastenleukämie) aufgenommen, die ein mittleres Lebensalter bei Diagnose von 41,3 Jahren hatten. 24 männliche und 20 weibliche Patienten hatten im 4. und 6. Lebensjahrzehnt einen nicht signifikanten Gipfel. Bei der Familienanamnese wurde bei 18% der Patienten ein Tumor eruiert, wobei es sich in einem Fall um eine gesicherte akute Leukämie handelte. Die eigene Vorerkrankung brachte bei 18% eine hämatologische Erkrankung (Anämie, Panmyelopathie). Als Leitsymptome trat bei 41% der Fälle Blutungen, bei 32% Infektionen auf. Die klinische Untersuchung erbrachte bei 59% der Patienten eine hämorrhagische Diathese und bei 48% der Patienten eine Lymphknotenvergrößerung. 89% hatten eine deutliche normochrome Anämie mit einem mittleren Hämoglobinwert von 9,5 g%. 90% hatten eine Thrombopenie ($53.043/\text{mm}^3$), die bei der akuten lymphoblastischen Leukämie (24.900) stärker ausgeprägt war. Das weiße Blutbild brachte neben der zu erwartenden Leukozytose bei 26% eine aleukämische Leukämie. 55% der Patienten hatten einen Hiatus leukaemicus.

Die Remissionsrate lag bei 43% bzw. 61%, wenn nur die Patienten, die die ersten vier Wochen nach Diagnosestellung überlebt hatten, berücksichtigt wurden. 47% der Patienten mit Remission erzielten eine Zweitremission. Die mittlere Remissionsdauer betrug 16,2 Wochen (Erstremission 18,7 Wochen, Zweitremission 12,3 Wochen), die Remissionsdauer (1. und 2. Remission zusammen) für die myelo-

gene Leukämie 35,1 Wochen. Die mittlere Überlebenszeit seit Diagnosestellung für das Gesamtkollektiv betrug 6,3 Monate, wobei die myelogene Form mit 8,3 Monaten am günstigsten abschnitt. Die Patienten mit Remission überlebten im Mittel 12,5 Monate, die ohne Remission waren im Mittel nach 1,7 Monaten verstorben.

Bei 42 Patienten (2 weitere Patienten verstarben ohne Therapie) kamen in den 10 Jahren sechs verschiedene Therapieschemata zum Einsatz, dabei wurde bei 22 Patienten Prednison, Vincristin und Daunomycin als Cyclus gegeben. Dieses letzte Schema hatte eine Remissionsrate von 41%, wobei die myelogene Form eine Rate von 44% hatte. Während die mittlere Überlebenszeit bei den anderen 5 Therapieschemata zusammen im Schnitt 5,2 Monate betrug, war sie bei den Patienten, die das obrige Schema bekamen, 7,3 Monate. Die durchschnittliche Remissionsdauer war mehr als doppelt so lang (10,5 Wochen gegenüber 22,2 Wochen).

7 Patienten, die neben Prednison, Vincristin und Daunomycin in der Remission Poly-IC bekommen hatten, erzielten mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 16,8 Monaten und einer mittleren Remissionsdauer von 25 Wochen besonders günstige Erfolge. Auch der Anteil der Remissionszeit an der Überlebenszeit war bei diesen Patienten besonders günstig. Betrug sie im Mittel für alle Patienten ca. 40%, so lag sie bei den Patienten mit Poly-IC-Behandlung bei 53%.

Die Todesursache der Patienten war zu einem Drittel Blutungen und zu einem weiteren Drittel Infektionen.

6 Patientenverzeichnis:

Nr. 1 Anthauer, akute myeloblastische Leukämie
Erwin Zeitpunkt der 1. Symptome: 9.68
geb. 14.1.41 Zeitpunkt der Diagnose: 19.3.69
Remission: keine
Tod: 8.9.69

A: Beschwerden, die den Patienten zum Arzt führten:
Schmerzen in den Beinen

B: Klinischer Befund:
Blässe, Leber 3 QF unter RB, Milz 3 QF unter RB, LK
o.B., Petechien, Schmerzen in LWS, Knie

C: Labor:
Hb 7,2, Ery 2,2, Leuko 6.000, Thrombo 5.600, BSG 155/
165 Kreatinin 1,8, Harnstoff 58, Harnsäure 11,2
Diff.-BB: Stab 14, Seg 40, Eos 1, Baso 1, Lympho 11,
Mono 3 Myeloblast 14, Promyelozyt 3, Myelozyt 5, Me-
tamyelozyt 8

D: Therapie:
Schema 5; 2 Zyclen Vincristin und Daunomycin, dann 6
Zyclen (5-8 Tage) Cytosin-Arabinosid, Prednison

E: Verlauf, Tod und Sektion:
Sektion: nein; Sepsis

Nr. 2 Böcker, akute Leukämie (myeloblastisch
Hans nach Krankenblatt)
geb. 29.4.11 Zeitpunkt der 1. Symptome: 1.69
Zeitpunkt der Diagnose: 8.1.69
Remission: keine
Tod: 1.1.70

A: Müdigkeit

B: Müdigkeit, Schweißneigung, Blässe, Leber 3 QF unter
RB, Milz 3 QF unter RB, LK o.B., Hämoglobin

- C: Hb 7,7, Rry 2,35, Leuko 17.500, Thrombo 28.600, BSG 106/146, Kreatinin 1,3, Harnstoff 41, Harnsäure 5,3
Diff.-BB: Seg 3, Eos 1, Lympho 32, Blasten 44
D: Schema 5, 3 Zyclen Vincristin, Daunomycin und Prednison
E: Sektion: ja; bronchopneumonische Herde

Nr. 3 <u>Becker</u> ,	akute lymphoblastische Leukä-
Anna	mie
geb. 17.10.20	Zeitpunkt der 1. Symptome: 5.73
	Zeitpunkt der Diagnose: 24.5.73
	Remission: keine
	Tod: 11.6.73

- A: Infektion
B: Müdigkeit, Blässe, Fieber, Leber o.B., Milz o.B., LK-Hals, Petechien, Knochenschmerz Dornfortsätze
C: Hb 8,1, Ery 2,49, Leuko 300, Thrombo 68.000, BSG 150/150, Kreatinin 1,51, Harnstoff 52, Harnsäure 2,6, GOT 55, GPT 31, Diff.-BB: Seg 4, Lympho 96
D: Schema 6; 5 Tage Cytosin-Arabinosid, 1mal Endoxan und Vincristin, Prednison
E: Sektion: ja; Sepsis, Candida albicans, hämorrhagische Diathese

Nr. 4 <u>Berling</u> ,	akute myeloblastische Leukämie
Margarete	Zeitpunkt der 1. Symptome: 3.64
geb. 9.10.26	Zeitpunkt der Diagnose: 16.4.64
	Remission: 25.6. - 22.7.64
	Tod: 18.2.65

- A: während der Kur, Blutbildkontrolle
B: Müdigkeit, Gewichtsabnahme, Leber 1 QF unter RB, Milz 1 QF unter RB, LK-Hals, Hämatome
C: Hb 12,0, Ery 4,74, Leuko 80.000, Thrombo 102.000 BSG

10/19, Kreatinin 1,0, Harnstoff 50, Harnsäure 6,5
Diff.-BB: Stab 1, Seg 5, Eos 1, Lympho 11, Blasten 69,
Promyelozyt 1, Myelozyt 2

D: Schema 1; nur Prednison, kurz dann auch Puri-Nethol,

E: Sektion: ja; Soorpneumonie, Infiltrate: Leber, Milz,
Gehirn, LK

Nr. 5 <u>Bernshausen</u> ,	akute lymphoblastische Leukämie
Friedhelm	Zeitpunkt der 1. Symptome: 4.69
geb. 13.11.37	Zeitpunkt der Diagnose: 3.7.69
	Remission: 8.9. - 1.10.69
	Tod: 15.11.69

A: nach Zahnextraktion, LK-Hals

B: Blässe, Leber 4 QF unter RB, Milz 5 QF unter RB, LK-
Hals, Petechien

C: Hb 12,5, Ery 4,0, Leuko 4.000, Thrombo 4.600, BSG 120/
127, Kreatinin 1,2, Harnstoff 50,
Diff.-BB: Stab 2, Lympho 5, Blasten 67, Myeloblast 24,
Myelozyt 2

D: Schema 5; 2 Wochen Vincristin und Daunomycin, 2mal
fünf Tage Cytosin-Arabinosid, 4 Tage Puri-Nethol,
Prednison → Remission: Puri-Nethol und Prednison,
Rezidiv: Puri-Nethol und Prednison, Methotrexat
intrathekal

E: Sektion: ja; Halbseitenlähmung, Infiltrate: Leber,
Milz, Gehirn, LK

Nr. 6 <u>Bock</u> ,	akute Leukämie
Maria	Zeitpunkt der 1. Symptome: 11.64
geb. 2.3.05	Zeitpunkt der Diagnose: 3.2.65
	Remission: keine
	Tod: 19.3.65

A: Magenblutung, brauner Urin, Müdigkeit

B: Müdigkeit, Blässe, Gewichtsabnahme, Leber 3 QF unter RB, Milz 1 QF unter RB, LK o.B., Petechien
C: Hb 7,2, Ery 1,7, Leuko 12.300, Thrombo 97.000, BSG 140/157,
Diff.-BB: Seg 1, Lympho 11, Blasten 88
D: Schema 2; Prednison und Puri-Nethol
E: Sektion: nein; Bronchopneumonie

Nr. 7 Bonnard, akute myeloblastische Leukämie
Heinrich Zeitpunkt der 1. Symptome: 11.70
geb. 7.11.33 Zeitpunkt der Diagnose: 13.11.70
Remission: 6.1. - 17.8.71
Tod: 21.10.71

A: Gingivitis, Schmerzen im Knie, LK-Hals
B: Blässe, Leber o.B., Milz 1 QF unter RB, LK o.B.
C: Hb 10,3, Ery 3,06, Leuko 3.400, Thrombo 45.000, BSG 4/7
Diff.-BB: Seg 25, Lympho 16, Myeloblast 7, Promyelozyt 2, (50 Zellen ausgezählt)
D: Schema 5 mit Poly-IC; 3 Zyclen Vincristin und Daunomycin 1 Zyclus Cytosin-Arabinosid → Remission: Poly-IC 14tägig,
Rezidiv: 3 Zyclen Vincristin und Daunomycin, 1 Zyclus Cytosin-Arabinosid, 1 Zyclus Vincristin und Daunomycin, dann Cytosin-Arabinosid
E: Sektion: nein; Verdacht auf cerebrale Blutung

Nr. 8 Brendel, akute Leukämie (myeloblastisch
Hilde nach Krankenblatt)
geb. 5.6.01 Zeitpunkt der 1. Symptome: 12.67
Zeitpunkt der Diagnose: 12.2.68
Remission: keine
Tod: 20.3.68

A: unklare Oberbauchsymptomatik, Schwäche
B: Müdigkeit, Blässe, Gewichtsabnahme, Leber o.B., Milz o.B., LK o.B., Petechien
C: Hb 7,3, Ery 2,4, Leuko 23.500, Thrombo 7.400, BSG 20/45
Diff.-BB: Seg 3, Myeloblast 97
D: Schema 3; Daunomycin 3mal, Vincristin, Puri-Nethol und Prednison
E: Sektion: ja; Magen-Darm-Blutung, hämorrhagische Diathese,
Infiltrate: Leber

Nr. 9 Burhenn, akute lymphoblastische Leukämie
Günther
geb. 31.1.53 Zeitpunkt der 1. Symptome: 6.69
Zeitpunkt der Diagnose: 26.6.69
Remission: keine
Tod: 30.7.69

A: Blutung, Blässe, Müdigkeit
B: Müdigkeit, Blässe, Leber o.B., Milz o.B., LK-axillar, inguinal, Petechien
C: Hb 5,1, Ery 1,7, Leuko 1.400, Thrombo 1.200, BSG 80/104
Diff.-BB: Stab 2, Eos 4, Blasten 94
D: Schema 3; Vincristin, Puri-Nethol und Prednison
E: Sektion: ja; E. coli-Infektion, Magen-Darm-Blutung, hämorrhagische Diathese

Nr. 10 Fischer, akute myeloblastische Leukämie
Anna
geb. 17.3.15 Zeitpunkt der 1. Symptome: 12.70
Zeitpunkt der Diagnose: 13.1.71
Remission: keine
Tod: 25.1.71

A: Infektion, Tbl-Intoxikation, Suizid

B: Leber o.B., Milz o.B., LK o.B., Knochenschmerz PCP
C: Hb 10,2, Ery 2,79, Leuko 3.000, Thrombo 115.000,
BSG 95/129 Bili gesamt 1,4
Diff.-BB: Stab 4, Seg 21, Lympho 45, Blasten 30
D: Schema 5; 1 Zyklus Vincristin und Daunomycin, Predni-
son

Nr. 11 Fünfkirchner, akute myeloblastische Leukämie
Rosemarie Zeitpunkt der 1. Symptome: 12.69
geb. 17.2.29 Zeitpunkt der Diagnose: 20.2.70
Remission: 20.6. - 27.10.70
2.3.71 - 4.5.71
Tod: 23.7.71

A: Infektion, dunkler Urin, Blässe, Müdigkeit
B: Müdigkeit, Blässe, Leber 1 QF unter RB, Milz 3 QF unter
RB, LK o.B.
C: Hb 8,9, Ery 3,0, Leuko 7.400, Thrombo 15.500, BSG 3/6
Bili gesamt 3,3
Diff.-BB: Seg 10, Lympho 9, Myeloblast 78, Promyelo-
zyt 2, Metamyelozyt 1
D: Schema 5 mit Poly-IC; 4 Zyclen Vincristin und Dauno-
mycin, 3mal Poly-IC, 2 Zyclen Cytosin-Arabinosid, dann
Puri-Nethol, → Remission: Purinethol und Poly-IC,
Rezidiv: 1 Zyklus Cytosin-Arabinosid und Thioguanine,
dann 3 Zyclen Vincristin und Daunomycin, dann
Puri-Nethol, dann L-Asparaginase → Remission: Poly-IC
Rezidiv: 4 Zyclen Vincristin und Daunomycin, dann 1
Zyklus Cytosin-Arabinosid und Puri-Nethol, immer Pred-
nison
E: Sektion: nein; Candida albicans-Sepsis

Nr. 12 Günther, akute myeloblastische Leukämie
Georg Zeitpunkt der 1. Symptome: 16.7.70

geb. 26.3.94

Zeitpunkt der Diagnose: 20.7.70

Remission: keine

Tod: 20.9.70

A: Hämatome

B: Schweißneigung, Leber o.B., Milz o.B., LK o.B., Hämatome, Petechien

C: Hb 11,0 Ery 3,0, Leuko 88.400, Thrombo 3.600, BSG 20/50, Kreatinin 1,4, Harnstoff 63, Harnsäure 8,0
Diff.-BB: Seg 26, Eos 1, Blasten 73

D: Schema 5; 2 Zyclen Vincristin und Daunomycin, dann Purri-Nethol und Cytosin-Arabinosid, dann Methotrexat, immer Prednison

E: Sektion: ja; Pneumonie, hämorrhagische Diathese

Nr. 13 Hentschel,

Gerd

geb. 30.6.26

akute myeloblastische Leukämie

Zeitpunkt der 1. Symptome: 6.73

Zeitpunkt der Diagnose: 4.8.73

Remission: keine

Tod: 5.9.73

A: Infektion, Blässe

B: Müdigkeit, Schweißneigung, Blässe, Fieber, Gewichtsabnahme, Leber o.B., Milz 1 QF unter RB, LK-Hals, inguinal

C: Hb 6,9, Ery 1,86, Leuko 34.500, Thrombo 23.200, BSG 175/189,

Diff.-BB: Stab 2, Baso 1, Lympho 6, Mono 1, Myeloblast 69, Metamyelozyt 3, Nacktkernige 18

D: Schema 5; 4 Zyclen Vincristin und Daunomycin, Prednison

E: Sektion: ja; Allergie-Exanthem, akute Niereninsuffizienz, terminales Lungenödem, Meningismus, Infiltrate: Gehirn, hämorrhagische Diathese

Nr. 14 Hofmann, akute Leukämie, Zustand nach Pan-
Johannes myelopathie, (myeloblastisch nach
geb. 6.8.03 Krankenblatt)
Zeitpunkt der 1. Symptome:
Zeitpunkt der Diagnose: 12.2.68
Remission: keine
Tod: 29.2.68

- A: Kontrolle seiner Panmyelopathie
B: Leber 3 QF unter RB, Milz 5 QF unter RB, LK-Hals, inguinal
C: Hb 9,0, Ery 3,3, Leuko 39.600, Thrombo 216.000, BSG 5/10
Diff.-BB: Seg 2, Lympho 35, Lymphoblasten 63
D: Schema 6; Prednison und Endoxan
E: Sektion: ja; Infiltrate: Leber

Nr. 15 Jennemann, akute lymphoblastische Leukämie
Alfred Zeitpunkt der 1. Symptome: 10.8.71
geb. 15.2.40 Zeitpunkt der Diagnose: 16.8.71
Remission: 20.9. - 19.10.71
Tod: 1.1.72

- A: Nasenbluten
B: Schweißneigung, Blässe, Leber 2 QF unter RB, Milz 2 QF unter RB, LK o.B., Hämatome, Petechien
C: Hb 15,0, Ery 4,45, Leuko 238.000, Thrombo 3.500, BSG 20/52, Kreatinin 1,2, Harnstoff 54, Harnsäure 12,5, GOT 49
Diff.-BB: Blasten 100
D: Schema 5 mit Poly-IC; 4 Zyclen Vincristin und Daunomycin, 2mal Methotrexat intrathekal → Remission: Poly-IC und Puri-Nethol
Rezidiv: 4 Zyclen Vincristin und Daunomycin, immer Prednison
E: Sektion: ja; Herzinsuffizienz, Lungenödem, massives

Hirnödem, Infiltrate: Leber, Milz, LK

Nr. 16 Kniese, akute Promyelozytenleukämie
Johannes Zeitpunkt der 1. Symptome: 11.68
geb. 28.5.01 Zeitpunkt der Diagnose: 13.5.69
Remission: keine
Tod: 13.10.69

A: unstillbare Blutung nach Zahnextraktion, Hämatome, Müdigkeit

B: Müdigkeit, Schweißneigung, Blässe, Gewichtsabnahme, Leber 4 QF unter RB, Milz 5 QF unter RB, LK o.B., Hämatome, Petechien

C: Hb 5,4 Ery 1,8, Leuko 12.800, Thrombo 17.000, BSG 130/169, Kreatinin 1,3, Harnstoff 58, Harnsäure 7,8
Diff.-BB: Stab 2, Seg 29, Lympho 12, Blasten 32, Promyelozyt 16, Myelozyt 10, Metamyelozyt 1

D: Schema 5; Vincristin und Puri-Nethol, dann Endoxan 3, Zyclen Vincristin und Daunomycin, dann 3 Zyclen Cytosin-Arabinosid und Puri-Nethol, dann Methotrexat, immer Prednison

E: Sektion: ja; Magenblutung, hämorrhagische Diathese

Nr. 17 Kraiß, akute myelomonozytäre Leukämie
Gabriele Zeitpunkt der 1. Symptome: 12.71
geb. 9.3.55 Zeitpunkt der Diagnose: 18.7.72
Remission: keine
Tod: 2.8.72

A: Schmerzen im Knie, Kollaps auf Schulhof

B: Schweißneigung, Blässe, Leber o.B., Milz o.B., LK-Hals, Schmerzen im Knie

C: Hb 9,2 Ery 3,07, Leuko 5.700, Thrombo 24.600, BSG 65/116

Diff.-BB: Stab 4, Seg 26, Eos 8, Lympho 52, Blasten 10

D: Schema 6; Daunomycin und Prednison

E: Sektion: ja; Hirnödem, Nierenrindenabszesse bd., hämorrhagische Diathese, Infiltrate: Leber, Milz, LK

Nr. 18 Kuhn, akute Leukämie
Veronika Zeitpunkt der 1. Symptome: 10.73
geb. 31.1.96 Zeitpunkt der Diagnose: 26.11.73
Remission: keine
Tod: 27.11.73

A: Abgeschlagenheit, Koagulopathie, Hämatome

B: Müdigkeit, Schweißneigung, Leber o.B., Milz o.B., Blutungen

C: Hb 9,0, Ery 3,0, Leuko 312.000, Thrombo 14.400, Kreatinin 1,7, Harnstoff 80, Harnsäure 10,7
Diff.-BB: Blasten 100

D: keine Therapie

E: Sektion: ja; cerebrale Blutung, hämorrhagische Diathese, Infiltrate: Leber, Milz, LK

Nr. 19 Kuntz, akute Promyelozytenleukämie
Otto Zeitpunkt der 1. Symptome: 5.70
geb. 14.9.03 Zeitpunkt der Diagnose: 29.5.70
Remission: keine
Tod: 23.7.70

A: Gehbeschwerden bd. Hüften, Hämatome

B: Leber o.B., Milz o.B., LK-Hals, Knochenschmerz Spondylose

C: Hb 13,2, Ery 4,2, Leuko 22.500, Thrombo 40.000, BSG 5/30, Kreatinin 1,5, Harnstoff 83, Bili gesamt 1,0, GOT 24

Diff.-BB: Stab 4, Seg 45, Lympho 37, Mono 4, Blasten 8, Metamyelozyt 2

D: Schema 5; 2 Zyklen Vincristin und Daunomycin, dann

1 Stoß (8 Tage) Puri-Nethol, dann 1 Zyklus Vincristin und Daunomycin, immer Prednison

E: Sektion: ja; Infiltrate: Leber, Milz, Gehirn, LK

Nr. 20 <u>Kurp,</u>	akute Leukämie
Michael	Zeitpunkt der 1. Symptome: 12.64
geb. 9.12.39	Zeitpunkt der Diagnose: 17.2.65
	Remission: 26.6. - 9.12.65
	Tod: 1.4.66

A: Infektion

B: Blässe, Fieber, Leber o.B., Milz o.B., LK o.B., Petechien

C: Hb 13,9, Ery 3,9, Leuko 4.600, Thrombo 93.000, BSG 58/90, GOT 25

Diff.-BB: Stab 22, Seg 46, Eos 1, Lympho 6, Mono 3, Blasten 19, Metamyelozyt 2

D: Schema 2; Prednison und Puri-Nethol

E: Sektion: ja; Lungenödem, Infiltrate: Leber, Milz, Gehirn, LK, Nieren, Nebennieren, Prostata

Nr. 21 <u>Lang,</u>	akute Leukämie (myeloblastisch nach Krankenblatt)
Emilie	Zeitpunkt der 1. Symptome: 24.10.68
geb. 22.5.08	Zeitpunkt der Diagnose: 28.10.68
	Remission: keine
	Tod: 1.11.68

A: Zahnfleischblutung, Abgeschlagenheit

B: Leber o.B., Milz 2 QF unter RB, LK o.B., Knochenschmerz Mandibular

C: Hb 10,7, Ery 3,0, Leuko 51.000, Thrombo 18.600, BSG 36/76

Diff.-BB: Lympho 15, Blasten 85

D: Schema 6; Daunomycin und Prednison

E: Sektion: nein; cerebrale Blutung

Nr. 22 Lange, akute Leukämie
Horst Zeitpunkt der 1. Symptome:
geb. 26.4.35 Zeitpunkt der Diagnose:
Remission: 1.5. - 17.8.65
 1.12. - 21.12.65
Tod: 4.2.66

A: Krankenblatt 1965 fehlt

B: " "

C: " "

D: Schema 2; Prednison und Puri-Nethol

E: Sektion: nein; cerebrale Blutung

Nr. 23 Lange, akute Leukämie (myeloblastisch
Wolfgang nach Krankenblatt)
geb. 26.6.51 Zeitpunkt der 1. Symptome: 24.5.67
 Zeitpunkt der Diagnose: 5.6.67
Remission: 7.7. - 3.11.67
 27.11. - 9.1.68
Tod: 31.1.68

A: unstillbares Nasenbluten, Petechien

B: Leber 3 QF unter RB, Milz 3 QF unter RB, LK-Hals,
axillar, inguinal, Petechien

C: Hb 10,1, Ery 3,0, Leuko 16.800, Thrombo 2.400, BSG
25/55, Kreatinin 2,9, Harnstoff 142, GOT 34
Diff.-BB: Stab 3, Eos 1, Blasten 90, Metamyelozyt 2,
Gumprecht-Kernschatten 4

D: Schema 3; Prednison, Puri-Nethol und alle 8 Tage
Vincristin, → Remission: Prednison und Puri-Nethol
Rezidiv: Prednison und Puri-Nethol, dann 2 Zyclen
Methotrexat dazu → Remission: Prednison und Puri-
Nethol

Rezidiv: Prednison und Puri-Nethol und einmal Vincristin

E: Sektion: ja; Hirnödeme, generalisierte LK-Schwellung, hämorrhagische Diathese, Infiltrate: Niere

Nr. 24 Langendorf, akute Leukämie
Rudolf Zeitpunkt der 1. Symptome: 2.2.70
geb. 14.8.52 Zeitpunkt der Diagnose: 5.3.70
Remission: keine
Tod: 3.4.70

A: Infektion, Blutung

B: Blässe, Leber 2 QF unter RB, Milz 3 QF unter RB, LK-Hals, Schmerzen im Hüftgelenk

C: Hb 8,5, Ery 2,9, Leuko 11.800, Thrombo 26.500, BSG 40/65, Kreatinin 1,3, Harnstoff 49, Harnsäure 17,2, GOT 35, GPT 34

Diff.-BB: Stab 25, Seg 45, Eos 1, Lympho 13, Blasten 16

D: Schema 5; 1 Zyklus Vincristin und Daunomycin, 1mal Methotrexat intrathekal, Prednison

E: Sektion: ja; hämorrhagische Diathese, Infiltrate: Leber, Milz, Gehirn, LK

Nr. 25 Mühlenbroich, akute myeloblastische Leukämie
Johann Zeitpunkt der 1. Symptome: 5.69
geb. 22.5.11 Zeitpunkt der Diagnose: 19.6.69
Remission: keine
Tod: 26.6.69

A: Infektion

B: Leber 4 QF unter RB, Milz o.B., Schmerzen Thorax

C: Hb 5,8, Ery 1,8, Leuko 600, Thrombo 27.000, BSG 135/139

Diff.-BB: Stab 2, Seg 22, Eos 1, Lympho 18

D: Schema 1; Prednison

E: Sektion: ja; Blutgerinnsel in der Lunge, geringes
Hirnödem, Infiltrate: Leber, Milz, LK

Nr. 26 Paffrath, akute myeloblastische Leukämie
Karl Zeitpunkt der 1. Symptome: 2.72
geb. 26.5.26 Zeitpunkt der Diagnose: 27.2.72
Remission: keine
Tod: 23.4.72

A: "Darmdivertikel", Schmerzen im Rücken

B: Schweißneigung, Leber, Milz keine Angaben, LK-Kopf,
axillär, Blutung

C: Hb 11,6, Ery 4,36, Leuko 8.100, Thrombo 188.000, BSG
65/112

Diff.-BB: Stab 2, Seg 3, Baso 1, Lympho 21, Blasten
73

D: Schema 5; 4 Zyklen Vincristin und Daunomycin, Predni-
son

E: Sektion: ja; eitrige Meningitis (E.coli), Hirnödem,
beginnende Herdpneumonie, hämorrhagische Diathese, In-
filtrate: Leber

Nr. 27 Peter, akute myelomonozytäre Leukämie
Heinz Zeitpunkt der 1. Symptome: 2.70
geb. 7.2.44 Zeitpunkt der Diagnose: 3.9.70
Remission: 21.10.70 - 27.4.71
 17.5.- 29.6.71
Tod: 14.1.72

A: Zahnfleischbluten, Hämatome

B: Blässe, Leber 1 QF unter Rb, Milz 1 QF unter RB, LK-
Hals, axillär, inguinal, Blutung

C: Hb 9,5, Ery 2,61, Leuko 126.000, Thrombo 14.700, BSG
60/100

Diff.-BB: Seg 2, Blasten 98

D: Schema 5 mit Poly-IC; 3 Zyclen Vincristin und Daunomycin → Remission: Poly-IC 14tägig mit Prednison, dann mit Puri-Nethol

Rezidiv: 3 Zyclen Vincristin und Daunomycin → Remission: Puri-Nethol, dann Prednison

Rezidiv: 6 Zyclen Vincristin und Daunomycin, immer Prednison, zuletzt zusätzlich Puri-Nethol

E: Sektion: ja; Sepsis, septische bakterielle Metastasen in Leber, Nieren und Lunge

Nr. 28 <u>Rasche</u> ,	akute Leukämie (myeloblastisch
Rosemarie	nach Krankenblatt)
geb. 6.3.30	Zeitpunkt der 1. Symptome: 12.69
	Zeitpunkt der Diagnose: 20.2.70
	Remission: keine
	Tod: 21.2.70

A: Infektion

B: Blässe, Leber o.B., Milz o.B., LK o.B., Blutung

C: Hb 13,1, Ery 3,06, Leuko 16.600,

Diff.-BB: Stab 3, Seg 76, Lympho 16, Mono 5

D: keine Therapie

E: Sektion: nein; Hämatothorax

Nr. 29 <u>Rasche</u> ,	akute Monozytenleukämie
Doris	Zeitpunkt der 1. Symptome: 18.11.72
geb. 1.2.58	Zeitpunkt der Diagnose: 20.11.72
	Remission: keine
	Tod: 2.2.73

A: heftige Milzstiche

B: Blässe, Fieber, Leber nicht beurteilbar, Milz füllt ganze Abdomen aus, LK-Kopf

C: Hb 7,3, Ery 3,14, Leuko 74.800, Thrombo 280.000,

BSG 25/55, Harnsäure 9,7

Diff.-BB: Stab 4, Seg 8, Lympho 17, Blasten 57, Myelozyt 2, Metamyelozyt 4, Erythroblast 4

D: Schema 5; 4 Zyclen Vincristin und Daunomycin, dann 3 Zyclen Cytosin-Arabinosid, dazu Prednison und Puri-Nethol als Dauertherapie

E: Sektion: ja; hämorrhagische Diathese, Infiltrate: Leber, Niere, Muskulatur des Rektums

Nr. 30 <u>Ritter</u> ,	akute myelomonozytäre Leukämie
Luise	Zeitpunkt der 1. Symptome: 6.69
geb. 2.9.25	Zeitpunkt der Diagnose: 11.6.69
	Remission: keine
	Tod: 14.6.69

A: Infektion, LK-Vergrößerung

B: Blässe, Leber o.B., Milz o.B., LK-Kopf

C: Hb 7,6, Ery 2,6, Leuko 110.500, Thrombo 61.000, BSG 150/183, Kreatinin 2,8, Harnstoff 94, Harnsäure 15, GOT 30

Diff.-BB: Seg 2, Blasten 98

D: Schema 4; Vincristin und Prednison

E: Sektion: ja; hämorrhagische Diathese, kofluierende Herdpneumonie, Hirnödem, ulceröse Stomatitis

Nr. 31 <u>Röscher</u> ,	akute lymphoblastische Leukämie
Helga	Zeitpunkt der 1. Symptome: 11.68
geb. 21.4.31	Zeitpunkt der Diagnose: 12.12.68
	Remission: 20.1. - 3.6.69
	Tod: 18.7.69

A: Hämatome

B: Blässe, Gewichtsabnahme, Leber o.B., Milz keine Angabe, LK-Kopf, Petechien

C: Hb 9,6, Ery 2,8, Leuko 62.400, Thrombo 6.400, BSG 40/

72, Kreatinin 1,4 Harnstoff 35

Diff.-BB: Seg 2, Lympho 98

D: Schema 4; Prednison und 1mal wöchentlich Vincristin

→ Remission: Prednison und Puri-Nethol

Rezidiv: 3 Zyclen Vincristin und Daunomycin, Prednison

E: Sektion: nein; Blutungen im Genitalbereich

Nr. 32 Roth,

Bernard

geb. 29.9.46

akute Promyelozytenleukämie

Zeitpunkt der 1. Symptome: 16.7.69

Zeitpunkt der Diagnose: 19.8.69

Remission: 25.11.69 - 19.3.70

28.4.70 - 30.6.70

Tod: 26.10.70

A: Hämatome, Gliederschmerzen

B: Schweißneigung, Blässe, Leber 2 QF unter RB, Milz 2 QF unter RB, LK-Hals

C: Hb 9,1, Ery 2,8, Leuko 127.000, Thrombo 8.400, BSG 52/87

Diff.-BB: Seg 4, Eos 1, Lympho 3, Blasten 69, Myeloblasten 5, Promyelozyt 16, Myelozyt 1, Metamyelozyt 1

D: Schema 5 mit Poly-IC; 4 Zyclen Vincristin und Daunomycin, dann 2 Zyclen Cytosin-Arabinosid und 2 Zyclen Puri-Nethol → Remission: Puri-Nethol, Poly-IC

Rezidiv: Cytosin-Arabinosid, Prednison → Remission: Prednison und Puri-Nethol

Rezidiv: 1 Zyklus Vincristin und Daunomycin, dann 14 Tage Cytosin-Arabinosid und Thioguanine, immer Prednison

E: Sektion: nein;

Nr. 33 Sack,

Helga

akute Leukämie

Zeitpunkt der 1. Symptome: 2.63

geb. 15.8.39 Zeitpunkt der Diagnose: 26.6.63
Remission: 25.7.63 - 5.3.64
Tod: 12.4.65 (Gemeindeamt)

- A: Infektion, Blässe
B: Müdigkeit, Blässe, Leber 1 QF unter RB, Milz o.B.,
LK o.B.,
C: Hb 4,8, Ery 1,4, Leuko 3.200, Thrombo 111.000
Diff.-BB: Stab 5, Seg 56, Eos 1, Lympho 30, Myeloblasten 8
D: Schema 1; nur Prednison
E: zu Hause verstorben

Nr. 34 Schnauch, akute Leukämie
Marianne Zeitpunkt der 1. Symptome: 10.11.68
geb. 4.3.29 Zeitpunkt der Diagnose: 15.11.68
Remission: 13.1.69 - 3.2.69
Tod: 16.5.69

- A: 7. Monat Schwangerschaft, Blutungen
B: Schweißneigung, Blässe, Leber o.B., Milz 2 QF unter RB,
LK-Hals, Petechien
C: Hb 6,5, Ery 2,05, Leuko 3.980, Thrombo 78.000, Kreatinin 2,1, Harnstoff 64, Harnsäure 42
Diff.-BB: Stab 2, Seg 24, Baso 1, Lympho 30, Mono 3, Myeloblast 18, Myelozyt 2, Metamyelozyt 10
D: Schema 4; Prednison und wöchentlich 1mal Vincristin
→ Remission: Endoxan
Rezidiv: Vincristin, dann Puri-Nethol und Vincristin, zuletzt Cytosin-Arabinosid und Vincristin, immer mit Prednison
E: Sektion;

Nr. 35 Schorge, akute myeloblastische Leukämie
Elli Zeitpunkt der 1. Symptome: 6.70

geb. 15.6.21

Zeitpunkt der Diagnose: 30.6.70

Remission: 20.8.70 - 31.8.72

27.10.72 - 30.10.73

Tod: 16.12.73

A: Infektion, LK-Vergrößerung

B: Müdigkeit, Schweißregung, Blässe, Fieber, Leber o.B.,
Milz o.B., LK o.B., Blutung

C: Hb 7,6, Ery 2,5, Leuko 500, Thrombo 183.000, BSG 140/
155, Kreatinin 1,1, Harnstoff 57, Harnsäure 40
Diff.-BB: Seg 3, Lympho 97

D: Schema 5 mit Poly-IC; 7 Zyclen Vincristin und Daunomycin,
Prednison → Remission: 34mal Poly-IC mit Prednison

Residiv: 3 Zyclen Vincristin und Daunomycin, dann 1
Zyklus Cytosin-Arabinosid und Puri-Nethol → Remission: Puri-Nethol

Residiv: 2 Zyclen Cytosin-Arabinosid mit Prednison

E: Sektion: ja; Nierenversagen durch Blutung in den Nieren

Nr. 56 Schulze-Neuhoff, akute Leukämie (myeloblastisch
Rüdiger nach Krankenblatt)

geb. 16.9.46

Zeitpunkt der 1. Symptome: 13.6.65

Zeitpunkt der Diagnose: 23.6.65

Remission: 13.7. - 6.8.65

17.8. - 27.9.65

Tod: 14.12.65

A: Nasenbluten

B: Müdigkeit, Blässe, Fieber, Leber o.B., Milz o.B., LK-
Hals; axillar, inguinal, Hämatome, Petechien

C: Hb 7,4, Ery 2,6, Leuko 151.000, Thrombo 4.400, BSG
23/43, Kreatinin 1,2, Harnstoff 86, GOT 20
Diff.-BB: Seg 1, Blasten 99

D: Schema 2; 11mal Prednison und Puri-Nethol, nach der

2. Remission dann Prednison und Methotrexat

E: Sektion: nein;

Nr. 37 Steinle, akute myeloblastische Leukämie
Gertrud Zeitpunkt der 1. Symptome: 15.2.71
geb. 3.7.46 Zeitpunkt der Diagnose: 1.3.71
Remission: keine
Tod: 3.3.71

A: Blutung, Hämatome, generalisierte LK-Vergrößerung

B: Leber o.B., Milz 1 QF unter RB, LK-generalisiert

C: Hb 8,5, Ery 3,8, Leuko 314.000, Thrombo 71.000
Diff.-BB: Blasten 100

D: Schema 4; kurz Vincristin und Prednison

E: Sektion: nein; cerebrale Blutung

Nr. 38 Steinmann, akute Leukämie (myeloblastisch
Hans nach Krankenblatt)
geb. 2.6.29 Zeitpunkt der 1. Symptome: 1.68
Zeitpunkt der Diagnose: 1.4.68
Remission: 22.6. - 16.7.68
Tod: 19.12.68

A: Gelenkschmerzen, Zahnextraktion, starke Blutung

B: Schweißneigung, Gewichtsabnahme, Leber 2 QF unter
RB, Milz 1 QF unter RB, LK-Kopf, Petechien, Schmer-
zen in Gelenken

C: Hb 8,8, Ery 2,4, Leuko 32.600, Thrombo 73.000, BSG
65/109, Kreatinin 1,1, Harnstoff 52, Harnsäure 6,7
Diff.-BB: Seg 11, Lympho 28, Blasten 61

D: Schema 3; Prednison und 3mal Vincristin (je einmal
wöchentlich), dann Prednison und 2 Zyklen Puri-Nethol,
noch 2mal Vincristin → Remission: Prednison
Rezidiv: Dauertherapie von Prednison und Puri-Nethol,
häufig (6mal) auch Vincristin

E: Sektion: ja; Sepsis, ulceröse Enteritis und Septicopyämie, Hirnödem, hämorrhagische Diathese

Nr. 39 Ullrich, akute lymphoblastische Leukämie
 Elfriede Zeitpunkt der 1. Symptome: 1.72
 geb. 9.4.36 Zeitpunkt der Diagnose: 7.4.72
 Remission: keine
 Tod: 27.5.72

A: Infektion, Hämatome

B: Müdigkeit, Blässe, Gewichtsabnahme, Leber o.B., Milz o.B., LK o.B., Petechien

C: Hb 8,0, Ery 2,62, Leuko 9.700, Thrombo 99.000, BSG 12/35

Diff.-BB: Lympho 16, Myeloblasten 82, Promyelozyt 2

D: Schema 5; 3 Zyclen Vincristin und Daunomycin, dann gleichzeitig ein Zyclus Puri-Nethol und Cytosin-Arabinosid

E: Sektion: ja; gram-neg. Sepsis

Nr. 40 Volland, akute myelomonozytäre Leukämie
 Georg Zeitpunkt der 1. Symptome: 2.67
 geb. 2.5.05 Zeitpunkt der Diagnose: 9.3.67
 Remission: 9.5. - 29.6.67
 7.7. - 15.8.67
 Tod: 4.2.68

A: petechiale Blutungen

B: Blässe, Gewichtsabnahme, Leber o.B., Milz o.B., LK-Kopf, axillar, Petechien

C: Hb 5,9, Ery 1,5, Leuko 38.500, Thrombo 14.000, BSG 145/150, Kreatinin 1,1, Harnstoff 62

Diff.-BB: Stab 1, Seg 4, Lympho 1, Blasten 92

D: Schema 3; Dauertherapie von Prednison und Puri-Nethol, Vincristin wird oft einmal wöchentlich

E: Sektion: ja; nekrotisierende Colitis, Hirnödeme, Lungenödem

Nr. 41 Wende, akute Monozytenleukämie
Heinrich Zeitpunkt der 1. Symptome: 12.71
geb. 17.6.54 Zeitpunkt der Diagnose: 29.12.71
Remission: 11.2.72 - 25.7.72
 4.9.72 - 3.10.72
Tod: 18.2.73

A: Infektion

B: Blässe, Leber o.B., Milz o.B., LK o.B.,

C: Hb 7,7, Ery 2,38 Leuko 1.200, Thrombo 19.300, BSG 75/122, Kreatinin 0,7, Harnstoff 62, Harnsäure 12,5
Diff.-BB: Seg 13, Baso 1, Lympho 10, Blasten 76

D: Schema 5 mit Poly-IC; 3 Zyklen Vincristin und Daunomycin, Methotrexat intrathekal → Remission: Poly-IC 14tägig

Rezidiv: 1 Zyklus Puri-Nethol und Cytosin-Arabinosid, dann 1 Zyklus Vincristin und Daunomycin, Puri-Nethol → Remission: Puri-Nethol

Rezidiv: Puri-Nethol und Cytosin-Arabinosid, immer Prednison

E: Sektion: ja; Sepsis, nekrotisierende Enteritis mit Soorbefall

Nr. 42 Wiegant, akute myelomonozytäre Leukämie
Eva Zeitpunkt der 1. Symptome: Anfang 69
geb. 23.4.25 Zeitpunkt der Diagnose: 9.6.69
Remission: 12.1.70 - 24.2.70
Tod: 29.3.70

A: Zahnfleischbluten, geschwollenes Zahnfleisch

B: Müdigkeit, Schweißneigung, Blässe, Gewichtsabnahme, Leber o.B., Milz 2 QF unter RB, LK o.B., Hämatome

- C: Hb 12,6, Ery 3,8, Leuko 31.800, Thrombo 3.800, BSG 120/155, Kreatinin 0,9, Harnstoff 73
Diff.-BB: Lympho 11, Blasten 89
- D: Schema 5; 5 Zyclen Vincristin und Daunomycin, dann 3 Zyclen Cytosin-Arabinosid, dann 6 Zyclen Vincristin und Daunomycin, Methotrexat, Daunomycin und Puri-Nethol → Remission: Prednison und Puri-Nethol
Rezidiv: Puri-Nethol, dann Methotrexat und Daunomycin
- E: Sektion: ja; Magen-Darm-Blutung, hämorrhagische Diathese, Infiltrate: Leber, Milz, Nieren

Nr. 43 Wilenski, akute Leukämie (myeloblastisch
Lore nach Krankenblatt)
geb. 17.1.21 Zeitpunkt der 1. Symptome: 12.67
Zeitpunkt der Diagnose: 10.5.68
Remission: keine
Tod: 20.5.68

A: Infektion, Nasenbluten

B: Schweißneigung, Fieber, Leber o.B., Milz o.B., LK o.B.,
Petechien

C: Hb 15,0, Ery 4,2, Leuko 6.400, Thrombo 7.800, BSG 144/
150
Diff.-BB: Seg 1, Lympho 9, Blasten 90

D: Schema 5; 1 Zyclus Vincristin und Daunomycin, Prednison

Nr. 44 Wolf, akute myeloblastische Leukämie
Ernst Zeitpunkt der 1. Symptome: 3.72
geb. 24.10.03 Zeitpunkt der Diagnose: 6.5.72
Remission: keine
Tod: 28.7.72

A: Blutungen, Teerstuhl

- B: Müdigkeit, Schweißneigung, Gewichtsabnahme, Leber 3 QF unter RB, Milz 3 QF unter RB, LK o.B.,
- C: Hb 8,1, Ery 2,46, Leuko 84.000, Thrombo 4.300, ESG 30/76, Kreatinin 2,7, Harnstoff 86, Harnsäure 9,6
Diff.-BB: Stab 4, Seg 4, Lympho 9, Blasten 79, Riesenzellen 4
- D: Schema 5; 4 Zyclen Vincristin und Daunomycin, dann Puri-Nethol, immer Prednison
- E: Sektion: ja; hämorrhagische Diathese, eitrige Tracheobronchitis, Herdpneumonie, Herdnephritis

7 Literaturverzeichnis:

- 1.) ABBREDERIS, K., MICHLMAYR, G., SCHMALZL, F., HUBER, H., BRAUNSTEINER, H.: Akute myelogene Leukämie des Erwachsenen. Dtsch. Med. Wschr. 38:1743, 1973
- 2.) BAKER, W.G., BANG, N.H., NACHMAN, R.L., RAAFAT, F., HOROWITH, H.: Hypofibrinogenemic hemorrhage in acute myelogenous leukemia treated with heparin. Ann. intern. Med. 116:000, 1964
- 3.) BEARD, M.E.J., HAMILTON-FAIRLEY, G.: Acute leukemia in adults. Semin. Hematol. 11:5, 1974
- 4.) BEGEMANN, H.: Klinische Hämatologie. Thieme, Stuttgart, 1970
- 5.) BENGTESSON, U., HAGMAR, B., KUTTI, J.: Bonemarrow infarctions in a case of a leukemic lymphocytic leukemia. Acta. med. scand. 188:1, 1970
- 6.) BERNARD, J., CHAVELET, F., JACQUILLAT, C.: Leucémies du nouveau-né. Nouv. Rev. franc. Hémat. 4:125, 1964
- 7.) - - - , JACQUILLAT, C., WEIL, M.: Treatment of the acute leukemias. Semin. Hematol. 9:181, 1972
- 8.) BERTINO, J.R.: Mechanism of the folate antagonists in man. Cancer Res. 23:1286, 1963
- 9.) BLOCK, M., JACOBSON, L.O., BETHARD, W.F.: Preleukemic acute human leukemia. J.A.M.A. 152:1018, 1953
- 10.) BMRC Working Party on the Evaluation of Different Methods of Therapy in Leukaemia: Treatment of acute leukaemia in adults: Comparison of steroid and mercaptopurine therapy alone and in conjunction. Brit. Med. J. 1:1383, 1966
- 11.) BODEY, G.P.: Fungal infections complicating acute leukemia. J. Chronic Dis. 19:667, 1966
- 12.) - - - , HART, J., FREIREICH, E.J., FREI, E., III: Studies of a patient isolator unit and prophylactic antibodies in cancer chemotherapy. Cancer 22:1018, 1968

- 13.) BODEY, G.P., FREIREICH, E.J., FREI, E., III:
Studies of patients in a laminar air flow unit.
Cancer 24:972, 1969
- 14.) BOGGS, D.R., FREI, E., III, ZIERDT, C.H.: Fever
in malignant neoplastic disease: A controlled study of tetracycline therapy. Ann. Intern. Med. 53:
754, 1960
- 15.) BOWIE, E.J.W., KIELY, J.M., TAUXE, W.N., STICKNEY, J.M.: The anaemia of leukemia. J. nucle. Med. 3:423,
1962
- 16.) BRILL, A.B., TOMONAGA, M., HEYSSEL, R.M.: Leukemia
in man following to ionizing irradiation: Summary of findings in Hiroshima and Nagasaki and comparison with other human experience. Ann. Intern. Med. 56:590, 1962
- 17.) BRINKER, H., JENSEN, K.B.: Cytomorphological classification of acute leukemias. Dan. Med. Bull. 19:215,
1972
- 18.) preliminary report to the British Medical Research Council by the Leukaemia Committee and the Working Party on Leukaemia in Childhood: Treatment of acute lymphoblastic leukaemia: comparison of immunotherapy (BCG), intermittent methotrexate, and no therapy after a five-month intensive cytotoxic regimen (Concord trial). Br. Med. J. 4:189, 1971
- 19.) BROOME, J.D.: Studies on the mechanism of tumor inhibition by L-asparaginase. Effects of the enzyme on asparagine levels in the blood, normal tissues, and 6C3HED lymphomas of mice: differences in asparagine formation and utilization in asparaginase-sensitive and -resistant lymphoma cells. J. Exp. Med. 127:1055, 1968
- 20.) BURCHENAL, J.H.: Recent advances and perspectives in the chemotherapy of acute leukemia. In: Proceedings, Fifth National Cancer Conference. Philadelphia

- phia, J.B. Lippincott, 1965, p. 651
- 21.) CLARKSON, B.D.: Acute myelocytic leukemia in adults. Cancer 30:1572, 1972
- 22.) CLIVE, M.J., ROSENBAUM, E.: Prediction of in vivo cytotoxicity of chemotherapeutic agents by their in vitro effect on leukocytes from patients with acute leukemia. Cancer Res. 28:2516, 1968
- 23.) CREASEY, W.A., MARKIW, M.E.: Biochemical effects of the vinca alkaloids. II. A comparison of the effects of colchicine, vinblastin and vincristin on the synthesis of ribonucleic acids in Ehrlichs ascites carcinoma cells. Biochim. Acta 87:601, 1964
- 24.) - - - , DECONTI, R.C., KAPLAN, S.R.: Biochemical studies with 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine in human leukemic leukocytes and normal bone marrow cells. Cancer Res. 28:1074, 1968
- 25.) CROWTHER, D., POWLES, R.L., BATEMAN, C.J.T., et al.: Management of adult acute myelogenous leukemia. Br. Med. J. 1:131, 1973
- 26.) DAMESHEK, W., GUNZ, F.: Leukemia. Grune & Stratton, New York, 1964
- 27.) - - - , NECHELES, T.F., FINKEL, H.E.: Survival in myeloblastic leukemia of adults. New Eng. J. Med. 275:700, 1966
- 28.) DIDISHEIM, P., TROMLOLD, J.S., VANDERVOORT, L.E., MIBISHAN, R.S.: Acute promyelocytic leukemia with fibrinogen and factor V deficiency. Blood 23:717, 1964
- 29.) DMOCHOWSKI, L., GREY, C.E.: Electron microscopy of tumors of known and suspected viral etiology. Texas Rep. Biol. Med. 15:256, 1957
- 30.) DOUGHERTY, T.F., WHITE, A.: Functional alterations in lymphoid tissue induced by adrenal cortical secretion. Amer. J. Anat. 77:81, 1945
- 31.) EGBRING, R., TROBISCH, H., HAVEMANN, K., MALCHOW, H.: Untersuchungen zur Blutungsneigung bei akuten Leukä-

- mien. In: Leukämie, ed., R. Gross und J. van de Loo, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1972, p. 443
- 32.) ELION, G.B., HITCHINGS, G.H.: Metabolic basis for the actions of analogs of purines and pyrimidines. *Advances Chemother.* 2:91, 1965
- 33.) ELLISON, R.R., SILVER, R.T., ENGLE, R.L., Jr.: Comparative study of 6-chloropurin and 6-mercaptopurin in acute leukemia in adults. *Ann. Int. Med.* 51:322, 1959
- 34.) - - - , HOLLAND, J.F., WEIL, M., JACQUILLAT, C., BOIRON, M., BERNARD, J., et al.: Arabinosyl cytosine: a useful agent in the treatment of acute leukemia in adults. *Blood* 32:507, 1968
- 35.) EVATT, B.L., CASE, G.A., HEARTH, C.W., Jr.: Time-space clustering among cases of acute leukemia in two Georgia countries. *Blood* 41:265, 1973
- 36.) FRAUMINI, J.F., MILLER, R.W.: Epidemiology of human leukemia: Recent observations. *J. Nat. Cancer Inst.* 38:593, 1967
- 37.) FRAUMINI, J.F., Jr.: Clinical epidemiology of leukemia. *Semin. Hematol.* 6:250, 1969
- 38.) FREI, E., III., FREIREICH, E.J., GEHAN, E., PINKEL, D., HOLLAND, J.F., et al.: Studies of sequential and combination antimetabolite therapy in acute leukemia: 6-mercaptopurine and methotrexate, from the Acute Leukemia Group B. *Blood* 18:431, 1961
- 39.) - - - , LEVIN, R.H., BODEY, G.P., MORSE, E.E., FREIREICH, E.J.: The nature and control of infections in patients with acute leukemia. *Cancer Res.* 25:1511, 1965
- 40.) FRIEDMAN, R.M., SONNABEND, J.A.: Mechanism of action of interferon. *Arch. intern. Med.* 126:51, 1970
- 41.) FREIREICH, E.J., KARON, M., FREI, E., III: Quadruple combination therapy (VAMP) for acute lymphocytic leukemia of childhood. *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* 5:20, 1964

- 42.) FREIREICH, E.J.: Effectiveness of platelet transfusion in leukemia and aplastic anemia. Transfusion (Philad.) 6:50, 1966
- 43.) - - - , BODEY, G.P., HART, S., et al.: Remission induction in adults with acute myelogenous leukemia, In: Recent Result in Cancer Research, vol 30. Berlin, Springer-Verlag 1970, p. 85
- 44.) FRITZ, R.D., FORKNER, C.E., Jr., FREIREICH, E.J., FREI, E., III, THOMAS, L.B.: The association of fatal in cranial hemorrhage and "blastic crises" in patients with acute leukemia. New Eng. J. Med. 261:59, 1959
- 45.) GRALNICK, H.R., BAGLEY, J., ABRELL, E.: Heparin treatment for the hemorrhagic diathesis of acute promyelocytic leukemia. Am. J. Med. 52:167, 1972
- 46.) GROSS, L.: The Raucher virus: a mixture of the Friend virus and of the mouse leukemia virus (Gross)? Acta haemat. (Basel) 35:200, 1966
- 47.) GROSS, R., SCHULTEN, H.K., ZACK, J.: Die Leukosen der Erwachsenen. Eine klinisch-statistische Übersicht an Hand von 1200 Fällen. Internist 9:476, 1968
- 48.) - - - : Erkrankungen der weißen Blutzellen (Leukozytopoese) und der blutbildenden Organe. In: Gross, R., Schölmerich, P.: Lehrbuch der Inneren Medizin. Schattauer, Stuttgart-New York, 1973, p. 133
- 49.) GUTTERMAN, J.U., RODRIGUEZ, V., MALVIGIT, G., et al.: Chemoimmunotherapy of adult acute leukemia. Lancet 1974, ii, p. 1405
- 50.) HAMILTON-FAIRLEY, G.: Immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia. In: Abstracts XIII International Congress of Hematology, Munich, Lehmanns August 1970, p. 278
- 51.) HAVEMANN, K., SCHMIDT, M., MALCHOW, H., SODOMANN, C.-P.: Was ist gesichert in der Therapie der hämatologischen Erkrankungen. Internist 11:441, 1970

- 52.) HAYHOE, F.G.J.: Leukaemia, research and clinical practice. Churchill, London, 1960
- 53.) - - - , QUAGLINO, D., DOLL, R.: The cytology and cytochemistry of acute leukaemias. A study of 140 cases. M.R.C. Special Report Series, No. 304. London, Her Majesty's Stationary Office, 1964
- 54.) - - - ; Clinical and cytological recognition and differentiation of the leukemias, In: Proc. Int. Conf. Leukemia-Lymphoma, ed. by C.J.D. Zarafonitis, p. 307. Lea & Febinger, Philadelphia, 1968
- 55.) HELLSTRÖM, K.E., HELLSTRÖM, I.: Cellulär immunity against tumor antigens. Adv. Cancer Res. 12:167, 1969
- 56.) HENDERSON, E.S., SERPICK, A.: The effect of combination drug therapy and prophylactic oral antibiotic treatment in adult acute leukemia. Clin. Res. 15:336, 1967
- 57.) - - - : Treatment of acute leukemia. Editorial, Ann. Intern. Med. 69:628, 1968
- 58.) - - - : Treatment of acute leukemia. Semin. Hematol. 6:271, 1969
- 59.) HENNEKEUSER, H.H.: Untersuchungen zur Klassifizierung akuter Leukämien. Habilitation, Freiburg (Brsg), 1970, zitiert aus: Obrecht, P.: Epidemiologie, Klinik und Differenzialdiagnose der akuten Leukämie bei Erwachsenen. In: Leukämie, ed., R. Gross und J. van de Loo, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1972, p. 323
- 60.) HEWITT, D.: Some features of leukemia mortality. Brit. J. prev. soc. Med. 9:81, 1955
- 61.) HYMEN, C.B., BOGLE, J.M., BRUBAKER, C.A., WILLIAMS, K., HAMMOND, D.: Central nervous system involvement by leukemia in children. II. Therapy with intrathecal methetrexate. Blood 25:13, 1965
- 62.) KIM, J.H., GELBARD, A.S., DJORDJEVIC, B., KIM, S.H.,

- PEREZ, A.G.: Action of daunomycin on the nucleic acid metabolism and viability of HeLa cells. *Cancer Res.* 28:2437, 1968
- 63.) KREPTER, P.: In: Chemo- und Immunotherapie der Leukosen und maligner Lymphomen. Bohmann Verlag, Wien 1969, p. 485
- 64.) - - - : Infektionsprophylaxe bei kindlichen Hämoblastosen. In: Leukämie, ed., R. Gross und J. van de Loo, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1972, p. 661
- 65.) KUMMER, D., OCHS, H.D.: Cytostatic effect of cortisol and various steroids. *Z. Ges. Exp. Med.* 147:291, 1968
- 66.) LAMPKIN, B.C., MCWILLIAMS, N.B., MAUER, A.M.: Cell kinetics and chemotherapy in acute leukemia. *Semin. Hematol.* 9:211, 1972
- 67.) LAJTKA, L.G., LEWIS, C.L., OLIVER, R., GUNNING, A.J., SHARP, A.A., CALLENDER, S.: Extracorporeal irradiation of the blood. A possible therapeutic measure. *Lancet*, 1962, i, p. 353
- 68.) LAW, L.W.: Etiology of leukemias with special reference to genetic problems. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 26:607, 1962
- 69.) LEHMANN, W.: Genetik der Leukosen. In: Leukämie, ed., R. Gross und J. van de Loo, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1972, p. 69
- 70.) LEIKIN, S.L., BRUBAKER, C., HARTMANN, J.R.: Varying prednisone dosage in remission induction of previously untreated childhood leukemia. *Cancer* 21:346, 1968
- 71.) LEVENTHAL, B.G., LEPOURHEIT, A., HALTERMAN, R.H., et al.: Immunotherapy in previously treated acute lymphatic leukemia. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 39:243, 1973
- 72.) MACMAHON, B., LEVY, M.A.: Prenatal origin of childhood leukemia: Evidence from twins. *New Eng. J. Med.* 270:1082, 1964

- 73.) MAIROSE, U.B., DÖRKEN, H.: Zur geographischen Verteilung der Leukämie. Med. Klin. 70:53, 1975
- 74.) MALAWISTA, S.E., SATO, H., BENSCHE, K.G.: Vinblastin and griseofulvin reversibly disrupt the living mitotic spindle. Science 160:770, 1968
- 75.) MANGALIC, A., BOGGS, D.R., WINTROBE, M.M., CARTWRIGHT, G.E.: The influence of chemotherapy on survival in acute leukemia. Blood 27:490, 1966
- 76.) MARCH, H.C.: Leukemia in radiologists in 20 year period. Amer. J. Med. Sci. 220:282, 1950
- 77.) MATHE, G., HAYAT, M., SCHWARZENBERG, L., AMIEL, J.L., SCHNEIDER, M., CATTAN, A., SCHLUMBERGER, J.R., JASMIN, C.: Acute lymphoblastic leukemia treated with a combination of prednisone, vincristine, and rubidomycin. Value of pathogen-free rooms. Lancet 1967, ii, p. 380
- 78.) - - - , AMIEL, J.L., SCHWARZENBERG, L., et al.: Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 1969, i, p. 697
- 79.) - - - , AMIEL, J.L., SCHWARZENBERG, L., SCHNEIDER, M., HAYAT, M., DE VASSAL, F., et al.: Remission induction with Poly IC in patients with acute lymphoblastic leukemia (preliminary results). Rev. Europ. Etud. clin. biol. 15:671, 1970
- 80.) - - - ; Immunological treatment of leukaemias. Br. Med. J. 4:487, 1970
- 81.) - - - : BCG and cancer immunotherapy. Natl. Cancer Inst. Monogr. 39:165, 1973
- 82.) MCCREDIE, K.B., WHITECAR, J.P., BURGESS, M.A., et al.: Comparative studie of POMP versus COAP (PVC) in remission induction and maintenance of acute leukemia (AAL). Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 13:101, 1972
- 83.) MOTTA, R.: Passive immunotherapie of leukemia and other cancer, Adv. Cancer Res. 14:161, 1971
- 84.) MURPHY, M.L.: Leukemia and lymphoma in children. Pe-

- diat. clin. Amer. 6:611, 1959
- 85.) OBRECHT, P.: Epidemiologie, Klinik und Differenzialdiagnose bei Erwachsenen. In: Leukämie, ed., R. Gross und J. van de Loo, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1972, p. 323
 - 86.) PÖTTGEN, W.: Knochenveränderungen bei akuter Leukämie, ed., R. Gross und J. van de Loo, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1972, p. 355
 - 87.) POWLES, R.L.: Immunotherapy of acute myelogenous leukaemia in man. Natl. Cancer Inst. Monogr. 39:243, 1973
 - 88.) RAAB, S.O., HOEPRICH, P.D., WINTROBE, M.M., CARTWRIGHT, G.E.: The clinical significance of fever in acute leukemia. Blood 16:1609, 1960
 - 89.) VAN ROOD, I.I.: Semin. Hematol. Vol.11, No.3, 1974
 - 90.) ROSENTHAL, R.L.: Acute promyelocytic leukemia associated with hypofibrinogenemia. Blood 21:495, 1963
 - 91.) ROSNER, F.: Disturbances of hemostasis in acute myeloblastic leukemia. Acta haemat. (Basel) 43:62, 1970
 - 92.) SCHIFFER, L.M., ATKINS, H.L., CHANANA, A.D., CRONHITTE, E.P., GREENBERG, M.L., STRICKMANS, P.A.: Extracorporal irradiation of blood (ECID) in man. II. Treatment of acute myelocytic leukemia. Blood 31:17, 1968
 - 93.) SODOMANN, C.-P., MALCHOW, H., SCHMIDT, M., HAVEMANN, K.: Die Wirkung von Polyinosin-Polycytidyl-Säure (Poly-IC) auf die Remissionszeit von akuten Leukämien des Erwachsenen. In: Leukämie, ed., R. Gross und J. van de Loo, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1972, p. 557
 - 94.) SKIPPER, H.E.: Kinetic considerations associated with therapy of solid tumors. In the proliferation and spread of neoplastic cells. Baltimore, Williams & Wilkins, 1968, p. 213
 - 95.) - - - , SCHABEL, F.M., Jr., WILCOX, W.S.: Experimental evaluation of potential anticancer agents.

- XIII. On the criteria and kinetics associated with "curability" of experimental leukemia. Cancer Chemother. Rep. 35:1, 1964
- 96.) TIVEY, H.: The natural history of untreated acute leukemia. Ann. N. Y. Acad. Sci. 60:322, 1954
 - 97.) THOMPSON, I., HALL, T.C., MOLONEY, W.C.: Combination therapy of adult acute myelogenous leukemia: Experience with the simultaneous use of vincristine, amethopterin, 6-mercaptopurine and prednisone. New Eng. J. Med. 273:1302, 1965
 - 98.) U.S. STUDY GROUP: HEYN, R., BORGES, W., JOO, P., et al.: BCG in the treatment of acute lymphocytic leukemia (ALL). Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 14: 45, 1973
 - 99.) VIGLIANI, E.C., SAITA, G.: Benzene and leukemia. New Eng. J. Med. 271:872, 1964
 - 100.) DE VITA, V., CANELLOS, G., CARBONE, P., BARON, S., LEVY, H., GRAJLIK, H.: Clinical trials with the interferon (InF) inducer poly-inosinic-cytidylic acid (PIC). 61st Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, Philadelphia, 1970
 - 101.) VOGLER, W.R., HUGULEY, C.M., Jr., RUNDLES, R.W.: Comparison of methotrexate with 6-mercaptopurine - prednisone in treatment of acute leukemia in adults. Cancer 20:1221, 1967
 - 102.) WALD, N., BORGES, W.H., LI, C.C., TURNER, J.H., HARNOIS, M.C.: Leukemia associated with mongolism. Lancet 1961, i, p. 1228
 - 103.) WETHERLEY-MEIN, G., COTTOM, D.G.: Portal fibrosis in acute leukaemia. Brit. J. Haemat. 2:345, 1956
 - 104.) WIERNIK, P.H., SERPICK, A.A.: Factors effecting remission and survival in adult acute non lymphocytic leukemia (ANLL). Medicine 49:565, 1970
 - 105.) WILLIAMS, W.J., BEUTLER, E., ERSLEV, A.J., RUNDLES, R.W.: Hematology. Mc Graw-Hill Book Company, 1972
 - 106.) WINTROBE, M.M.: Clinical hematology. Lea & Febiger, Philadelphia, 1967

Danksagung

Herrn Prof. Dr. K. Havemann danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Förderung und Unterstützung, die er mir und meiner Arbeit zuteil werden ließ.

Weiter danke ich Herrn Prof. Dr. C.-P. Sodomann für seine Diskussionsbereitschaft und für seine wertvollen Anregungen.

Außerdem gilt mein Dank allen Mitarbeitern der hämatologischen Abteilung, insbesondere Frau Ehlebrecht, die bei der Durchsicht der Präparate behilflich war.

Lebenslauf

Ich, Hans-Achim Herting, wurde als Sohn des Apothekers Fritz Herting (verst. 1970) und seiner Ehefrau Maria am 7. Oktober 1948 in Hannover geboren.

Die Volksschule in Burgdorf besuchte ich von 1955-1960. Von 1960 an ging ich auf das Gymnasium in Lehrte. 1966 wechselte ich in das Landerziehungsheim Marienau, wo ich am 27. Juni 1969 mein Abitur bestand.

Nach drei Semestern Physikstudium in Marburg erhielt ich zum Sommersemester 1971 einen Studienplatz für Medizin in Marburg. Durch die Anerkennung des Physikstudiums konnte ich mich nach dem Sommersemester zur naturwissenschaftlichen Vorprüfung melden, die ich am 27.9.1971 bestand. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich am 19.9.1972 in Marburg.

Meine beiden ersten klinischen Studiensemester verbrachte ich an der Universität in Göttingen, wechselte aber zurück nach Marburg. Mit meiner Dissertation begann ich im November 1973.

Zur ärztlichen Prüfung meldete ich mich zum Sommerhalbjahr 1975.

Meine akademischen Lehrer an den Universitäten Marburg und Göttingen waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Marburg: Amon, Büchholz, Castenholz, Dimroth, Dombrowski, Friedrich, Golenhofen, Haberich, Hamelmann, Hardewig, Havemann, Hensel, Hering, Hort, Jacop, Karlson, Klaus, Kleinsasser, Koecke, Koransky, Linneweh, Maroske, Martini, Petry, Richter, Rohen, Schleyer, Solcher, Straub, Thoenes, Wehrmeyer.

in Göttingen: Bushe, Creutzfeld, Erdmann, Eulner, Frischkorn, Haller, Hallermann, Kirchhoff, Koncz, Linzbach, Miehl - ke, Peiper, Poppe, Riecker, Scheler, Schoer, Söling, Thomsen, Truss, Weiß.

